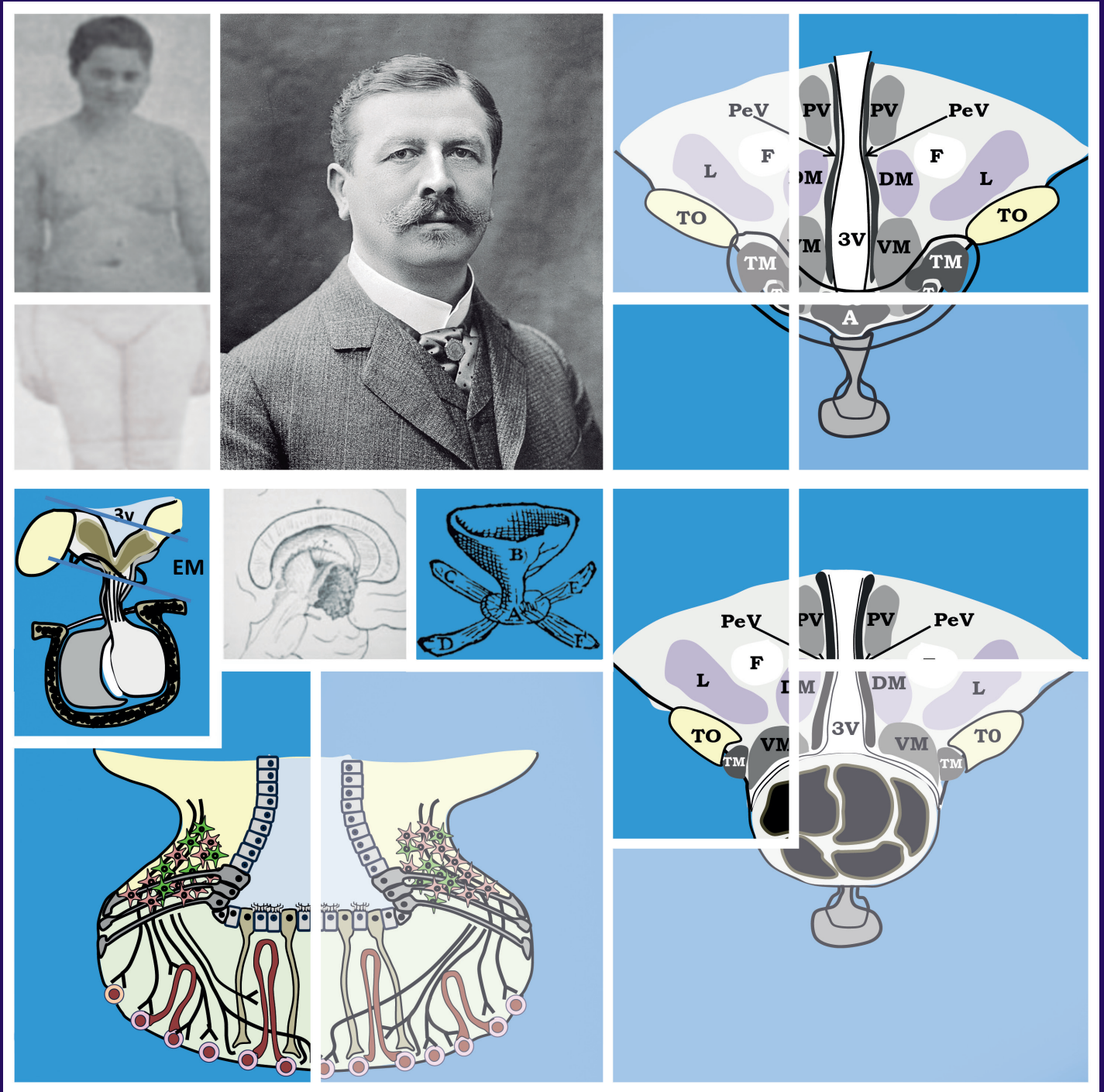


EL SÍNDROME INFUNDÍBULO-TUBERAL EN LOS CRANEOFARINGIOMAS

DESCRIPCIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA POR LA ESCUELA DE NEUROLOGÍA FRANCESA





Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

***EL SÍNDROME
INFUNDÍBULO-TUBERAL EN LOS
CRANEOFARINGIOMAS***

***DESCRIPCIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA POR
LA ESCUELA DE NEUROLOGÍA FRANCESA***

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por

Inés Castro Dufourny

Madrid, 2015

TESIS DOCTORAL

EL SÍNDROME INFUNDÍBULO-TUBERAL EN LOS CRANEOFARINGIOMAS

DESCRIPCIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA POR LA ESCUELA DE NEUROLOGÍA FRANCESA

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por la
licenciada:

Inés Castro Dufourny

Tesis dirigida por los Doctores:

Doctor José María Pascual Garvi

Doctor en Medicina
Médico Adjunto del Servicio de
Neurocirugía del H. U. de la Princesa,
Madrid.

Doctor Luis Felipe Pallardo

Sánchez
Doctor en Medicina
Jefe de servicio de Endocrinología y
Nutrición del H. U. La Paz, Madrid
Catedrático de Medicina de la U.A.M.

À Adrián,

“Moi je n’étais rien et voilà, qu’aujourd’hui, je suis le gardien du sommeil de ses nuits. Je l’aime à mourir”

Á Hugo,

“Vous pouvez détruire tout ce qui vous plaira, il n’a qu’à ouvrir l’espace de ses bras pour tout reconstruire. Je l’aime à mourir”

Á Marina,

“Elle a gommé les chiffres des horloges du quartier. Elle a fait de ma vie des cocottes en papier, des éclats de rire. Je l’aime à mourir”

A Rodrigo,

“So now we're here and now is fine, so far away from there [...] There'll be flowers in the window when we go.”

Agradecimientos

De pequeña nunca quise ser médico. Quise ser bailarina, profesora de francés, luego geóloga y por último arqueóloga... Sin embargo soy médico. Este trabajo fusiona algunas de estas facetas que han compuesto mi vida. En el camino, tan intenso como inesperado, que me ha llevado hasta aquí, tengo que dar las gracias a mucha gente.

Gracias a mi madre, por "ser" y "estar". Por ser un modelo de honestidad, bondad y generosidad, de entereza y optimismo. Por haber estado siempre a nuestro lado, por estar siempre que la necesitamos, sin pedir nunca nada a cambio. Gracias a ella y a mis abuelos por darme el gusto por los estudios, la lectura y el conocimiento. Espero haber colmado sus expectativas.

Gracias a los distintos profesores de primaria, de latín y griego, de italiano, de historia, Mesdames Irlande, Pelletier y Amardeil, Monsieur Dohyen, que me animaron y ayudaron en mis difíciles horas de declinaciones y me apoyaron en mi empeño... a ellos va dedicado este guiño "arqueológico".

Gracias a los responsables de mi pasión por la endocrinología, los Doctores César Alonso y Arturo Lisbona, del H. U. del Aire, quienes me rescataron, sin saberlo, y me dieron un motivo para seguir con mis estudios. A ellos, sin duda, se debe el que hoy sea médico y especialmente Endocrinólogo.

Gracias a los otros médicos que han dejado su huella imborrable a lo largo de mi carrera, Rafael Marañón, Carlos García Bau, Tomás Chivato, Juan José Ríos... Todos ellos me enseñaron, con su humanidad, que el trato con el paciente va más allá de la mera aplicación de conocimientos teóricos.

Gracias a los directores de esta tesis:

Al Doctor Luis Felipe Pallardo, por sus consejos y sabios comentarios. Por su apoyo. Y por haber sido, durante esos años cruciales de la residencia que tanto marcan, un mentor, capaz de elegir la palabra adecuada en el momento adecuado, de ánimo o reprobación según lo merecieras, atento y protector, estricto

y exigente, pero siempre justo. Alguien a quien admiro por sus conocimientos y su deseo y capacidad de transmitirlos a los demás.

Al Doctor José María Pascual, por brindarme esta oportunidad, por creer en mí, por su inmensa paciencia y dedicación, por todas esas tardes pasadas bajo los neones cuando fuera brillaba el sol, por hacerme descubrir un mundo de conocimiento y conseguir que se convierta en una pasión... Porque la ciencia necesita más personas tan apasionadas y dedicadas como él.

Gracias a los amigos que, desinteresadamente, me han brindado su ayuda. A Laura Barrios, estadístico del CSIC, por darle forma y sentido a los números. A Noemi, por sus dotes artísticas, plasmadas en esta magnífica portada. A todos los que han intentado que me reconcilie con la informática y las nuevas tecnologías (aunque sigo prefiriendo el boli y el papel...). A aquellos que, con sus palabras de ánimo y su confianza plena me han impulsado.

Gracias a mi marido, por su apoyo, por su amistad, por su cariño, por su amor, y por su complicidad. Por ser un marido, un padre, un médico y una persona excepcionales. Porque a él le debo lo más preciado de mi vida. Porque a su lado he cumplido todos mis sueños. Y con su tiempo y dedicación ha hecho posible que este último reto, una tarea pendiente, también viera la luz.

Gracias, por último, pero no menos importante, muy al contrario, a mis tres luceros, a mis tres estrellas polares, a esos tres duendecillos que dan un sentido a mi vida, que iluminan el camino y dan color a cada momento. Por poner cada cosa en su sitio, por enseñarme lo que realmente importa, porque no entiendo la vida sin ellos... Porque, sin ellos, quizás este trabajo hubiese visto el día antes... pero nunca hubiese tenido tanto valor para mí. Gracias... y "perdón". Perdón por todas las tardes de parque y piscina robadas, por esas horas de ausencia... pero, como ellos bien dicen, "Mamá ya ha acabado su libro".

En Madrid, a Marzo de 2015

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTE TRABAJO:

ADH: vasopresina

CF: craneofaringioma

CMs: cuerpos mamilares

DI: diabetes insípida

EIV: estrictamente intraventricular

EM: eminencia media

FSH: hormona folículo-estimulante

GH: hormona de crecimiento

HF: hipofisario

HT: hipotalámico

HTIC: hipertensión intracraneal

IT: infundíbulo-tuberal

LH: hormona luteinizante

LH-RH: hormona reguladora de la hormona luteinizante

NA: núcleo arcuato

NDM: núcleo dorsomedial

NEIV: no estrictamente intraventricular

NPV: núcleo paraventricular

NTL: núcleo tuberolateral

NTM: núcleo tuberomamilar

POMC: pro-opio-melanocortina

PRL: prolactina

PIV: pseudointraventricular

RMN: resonancia magnética nuclear

SIV: secundariamente intraventricular

SNA: sistema nervioso autónomo

SNPS: sistema nervioso parasimpático

SNS: sistema nervioso simpático

STV: suelo del tercer ventrículo

TC: tomografía computerizada

TSH: hormona estimulante del tiroides

3V: tercer ventrículo

Índice

INTRODUCCIÓN	1
1. Nacimiento de la Neuroendocrinología a principios del siglo XX	3
1.1- La glándula pituitaria y el infundíbulo. Trascendencia en la historia de la Medicina	3
1.2- Estado del conocimiento de la función hipofisaria a principios del siglo XX	4
1.3- El nacimiento de la Neuroendocrinología: descripción por Joseph Babinski y Alfred Fröhlich de un nuevo cuadro clínico	7
1.4- Contribución de la cirugía hipofisaria e hipofisarias en las primeras décadas del siglo XX	11
1.5- Evolución del concepto de regulación hipotalámica de la glándula pituitaria	14
1.6- La escuela de Neurología francesa de principios del siglo XX: aportación de su modelo clínico-patológico al desarrollo de la Neuroendocrinología	18
2. El síndrome infundíbulo-tuberal. Bases anatómicas y neurofisiológicas	20
2.1- El síndrome infundíbulo-tuberal: definición y primeras interpretaciones	20
2.2- Anatomía del complejo hipotálamo – hipofisario	23
2.3- La eminencia media	25
2.4- Funciones endocrinológicas de la hipófisis	28
2.5- Control neuroendocrino de la hipófisis por el hipotálamo	30
3. El craneofaringioma como modelo de lesión primaria infundíbulo-tuberal e hipotalámica	33
3.1- Descripción de tumores epiteliales del conducto craneofaríngeo por Jakob Erdheim	33
3.2- Bases embriológicas de afectación del complejo hipotálamo-hipofisario por craneofaringiomas	34
3.3- Clasificaciones topográficas de los craneofaringiomas y estrategias de abordaje quirúrgico	36

OBJETIVOS **43**

MATERIAL Y MÉTODOS **47**

1. Generación de la base de datos y criterios de selección de los casos clínicos 49
2. Criterios de selección de las variables analizadas en el estudio 51
3. Clasificación topográfica de los craneofaringiomas incluidos en el estudio 53
4. Categorización de los síndromes clínicos 54
5. Tipo de procedimiento quirúrgico realizado 55
6. Pronóstico del paciente 55
7. Estudio estadístico 56

RESULTADOS **57**

1. La cohorte histórica de craneofaringiomas en la literatura médica francesa (1705-1975): datos demográficos y clínicos 59
2. Distribución de los síndromes hipofisario, infundíbulo-tuberal e hipotalámico en la cohorte francesa 66
3. Categorización de variables patológicas y clasificación topográfica de los craneofaringiomas en la cohorte francesa 74
4. Correlación entre los diversos síntomas clínicos descritos en la cohorte francesa de craneofaringiomas 79
5. Correlación de los síntomas clínicos con otras características epidemiológicas y tumorales de los pacientes en la cohorte francesa 82
6. Correlación entre el tipo de síndrome clínico y la topografía de la tumoración en la cohorte francesa de craneofaringiomas 87
7. Tipo de intervención quirúrgica, grado de resección y factores predictivos del pronóstico postoperatorio en la cohorte francesa de craneofaringiomas 89

DISCUSIÓN	95
1. Síndromes neuroendocrinos e hipotalámicos producidos por craneofaringiomas: correlación clínico-topográfica en la cohorte francesa	97
2. El craneofaringioma como modelo de lesión infundíbulo-tuberal	100
2.1- Principales núcleos hipotalámicos de la región infundíbulo-tuberal	101
2.2- Evidencias anatomo-patológicas y clínicas de la lesión infundíbulo-tuberal por craneofaringiomas	105
3. Sueño y craneofaringiomas	106
4. Diabetes insípida y craneofaringiomas: ¿efecto de la lesión del tallo hipofisario o del hipotálamo?	110
5. Obesidad y craneofaringiomas	113
6. El síndrome de Fröhlich: un síndrome neuroendocrino asociado a craneofaringiomas infundíbulo-tuberales	117
7. Alteraciones psiquiátricas y del comportamiento causadas por craneofaringiomas: un marcador clínico del daño hipotalámico	123
8. Pronóstico quirúrgico de los craneofaringiomas con afectación hipotalámica. Influencia de la topografía tumoral en la planificación del tipo de abordaje y grado de resección del craneofaringioma	129
CONCLUSIONES	137
BIBLIOGRAFÍA	141
ANEXOS	159
PUBLICACIONES DEL AUTOR RELACIONADAS	173

Introducción

“Here in this well-concealed spot, almost to be covered with a thumbnail, lies the very main spring of primitive existence-vegetative, emotional, reproductive- on wich, with more or less success, man has come to superimpose a cortex of inhibitions.”

Harvey Cushing (1869-1939)

1. *Nacimiento de la Neuroendocrinología a principios del siglo XX:*

1.1- *La glándula pituitaria y el infundíbulo. Transcendencia en la historia de la medicina:*

Desde los escritos médicos más antiguos, aparecen menciones acerca de la glándula pituitaria (del griego *ptuo* y de latín *pituita*, que significan flema, por su teórico origen nasofaríngeo), el infundíbulo o el hipotálamo. El infundíbulo fue descrito por primera vez por Galeno (131-201). Este autor postuló que el cerebro excretaba una sustancia, a la que llamó “pituita” o moco, a través de este “embudo” hasta la glándula pituitaria, lo que podría considerarse la primera noción de “hormona” o “neuropéptido”. La “pituita” sería finalmente transportada a través de la lámina cribosa del hueso etmoides hacia la nasofaringe. Esta idea también aparece reflejada en la obra de Vesalio (1514-1564) donde se define la pituita como el residuo derivado del refinamiento del espíritu animal, sustancia responsable de las sensaciones y movimiento, que a su vez procedía del espíritu vital que había migrado desde el corazón al cerebro [Kreier 2010, Anderson 1974] (Figura 1).

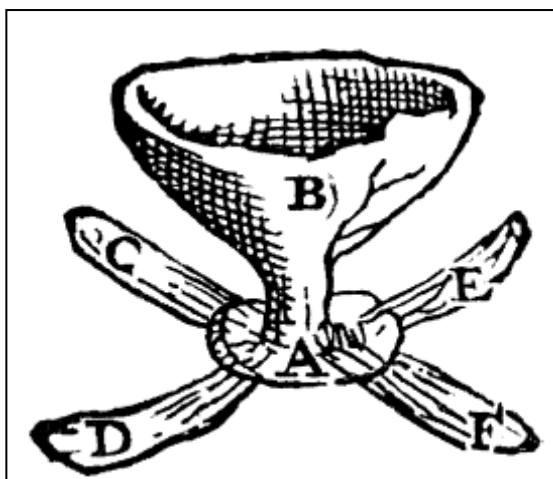


Figura 1: Representación del infundíbulo por Vesalio; **A:** glándula pituitaria; **B:** infundíbulo; **C, D, E y F:** Vías por las que la pituita es excretada desde la hipófisis. (Tomado de Kreier, 2010)

Fig. 23.1. Vesalius' infundibulum. Vesalius' representation of the infundibulum of the pituitary (Anderson and Haymaker, 1974; Fig. 39, with permission). Vesalius: "In this

ó que “sin lugar a dudas, por el infundíbulo descendían líquidos, conocidos como *humores*, desde los ventrículos laterales del cerebro hasta la glándula pituitaria”, mientras que una parte se excretaba, vía los bulbos olfatorios, hacia las fosas nasales [Kreier 2010]. Sin embargo, Conrad Victor Schneider (1614-1680) señaló que el moco provenía de las membranas de la mucosa nasal, y describió la “membrana pituitaria”. Sus hallazgos fueron confirmados

experimentalmente por Richard Lower (1631- 1691). En cuanto a las posibles funciones de la glándula pituitaria, nombrada hipófisis (del griego *hypo* debajo y *physis* crecer) en 1778 por Sömmerring, permanecieron desconocidas durante largo tiempo, llegándose a postular a principios del siglo XX que fuera un órgano rudimentario, sin ninguna función de importancia [[Cushing 1932a](#), [Medvei 1982](#)].

El término “Hipotálamo”, acuñado por Wilhelm His en 1893, deriva de las palabras griegas: *hypo*, bajo, y *talamos* que significa cámara o lecho nupcial [[Kreier 2010](#), [Dudás 2013a](#)].

Las distintas funciones de este complejo sistema neuroendocrino, sin embargo, permanecieron desconocidas durante mucho tiempo, y fueron descubriéndose observando casos clínicos de afectación hipotálamo-hipofisaria, principalmente tumorales, con experimentación animal y, por último, con el desarrollo de la cirugía hipofisaria [[Camus 1913ab](#), [Bailey 1921](#), [Fulton 1929](#)].

1.2- Estado del conocimiento de la función hipofisaria a principios del siglo XX:

En los últimos años del siglo XIX, creció el interés por el estudio del sistema hipotálamo-hipofisario. La primera alteración que parece haber llamado la atención de los científicos fue la diabetes insípida (DI). En 1888, en su libro, Byrom Bramwell (1847-1931) describió que “los tumores hipofisarios se acompañan en ocasiones de aumento del depósito graso subcutáneo, de glucosuria o DI”. Consideraba que estos síntomas podían deberse a lesiones de la hipófisis o, más probablemente, a la distorsión anatómica de estos tumores sobre las estructuras de la base cerebral; en concreto, atribuía la aparición de la DI a la presión ejercida por el tumor en la materia gris del suelo del tercer ventrículo (STV) que sería transmitida por la materia gris al cuarto ventrículo. Desde 1886, fueron numerosas las observaciones clínicas y experimentales que demostraban que tanto la lesión del hipotálamo basal como la del tallo hipofisario producían DI [[Cushing 1932a](#)].

Posteriormente, Howell demostró en 1898 el efecto vasoconstrictor de la inyección de los extractos de hipófisis posterior mientras Dale, en 1906, describió su efecto sobre la contracción de los músculos uterinos, ambas funciones debidas a la

oxitocina presente en esos extractos [Kreier 2010]. Finalmente Isaac Ott afirmó que el *tuber cinereum* controlaba la termoregulación y la función respiratoria [Ott 1891].

Antes de la publicación de la monografía “*The Pituitary Body and its disorders*” de Harvey Cushing, en 1912, existía una gran confusión en cuanto a la naturaleza y definición de los distintos tumores que crecían en la hipófisis o en sus proximidades. Sir Rupert William Boyce (1863-1911), patólogo del *University College of London*, publicó en 1893 una revisión sobre la patología de la hipófisis, una de las primeras obras sobre este tema, tras examinar la glándula pituitaria en 3000 autopsias y revisar 90 casos de tumores hipofisarios descritos en la literatura [Boyce 1893]. Básicamente diferenciaba las neoplasias glandulares de todas las demás lesiones (granulomas, abscesos, hematomas, lipomas, teratomas y tumores del infundibulum y del lóbulo posterior). Las lesiones pituitarias previamente conocidas como *adenomas*, *sarcomas* o *carcinomas* fueron agrupadas bajo el término de *strumas* pituitarios o *hipertrofias* glandulares [Pascual 2015].

En asociación con estos “strumas” de la hipófisis, se había observado un cuadro de crecimiento generalizado de las partes distales o acras del cuerpo, descrito en 1891 por el neurólogo francés Pierre Marie (1853-1940) definido con el término *acromegalia*. Este fue el primer síndrome descrito asociado a alteraciones funcionales de la glándula pituitaria. Inicialmente se atribuyó esta enfermedad a una insuficiencia hipofisaria o “*hipopituitarismo*”, asociado con el desarrollo de los tumores pituitarios. Posteriormente, fue Cushing quien, en 1908, llegó a la conclusión de que esta entidad era consecuencia de una hiperfunción hipofisaria, como efecto de la secreción inadecuadamente incrementada de algún tipo de factor pituitario o “*hiperpituitarismo*”, que se produciría específicamente en casos de adenomas pituitarios, desarrollados a partir de la población de células eosinófilas [Marie 1891, Erdheim 1904, Cushing 1922, Kreier 2010, Pascual 2014a].

En oposición a este cuadro, consecuencia de una **hiperfunción** de la hipófisis, en esos años se acumularon múltiples evidencias clínico-patológicas sobre síndromes de **hipofunción** de la glándula pituitaria, asociados con el desarrollo de tumores pituitarios que causaban la atrofia o destrucción de la glándula hipofisaria y/o del área infundíbulo-tuberal. Entre estos cuadros de hipopituitarismo se describieron los siguientes:

1. *El enanismo de Paltauf o dwarfismo*: descrito en niños y adultos jóvenes que sufrían una rápida destrucción del lóbulo anterior de la hipófisis por un tumor hipofisario. Se creía que este cuadro era la consecuencia de la pérdida de las células pituitarias responsables de la producción de un factor que activaría el crecimiento corporal [Cushing 1932], aunque el enanismo era en realidad un síntoma de panhipopituitarismo, ya que en general, en las autopsias de los sujetos afectados, se observaba una destrucción total de la glándula por el tumor [Falta 1915].

2. *La enfermedad de Simmonds*: fue descrita originalmente por Morris Simmonds (1855-1925) en 1914. Este autor fue el primero en sugerir que el síndrome de *caquexia* (pérdida progresiva de peso y astenia) asociada con la pérdida de las funciones sexuales era causada por la pérdida de la totalidad de las funciones hipofisarias [Falta 1915, Escamilla 1942, Summers 1947]. Con el tiempo el paciente sufría una senescencia precoz con caída de dientes, desaparición del vello axilar y púbico, bradicardia, hipotermia. En muchos casos, aparecía una marcada somnolencia y disminuía la capacidad intelectual, al mismo tiempo que el paciente sufría tendencia a la melancolía y la depresión. Teniendo en cuenta que el origen primario de esta enfermedad era un fracaso global de la glándula hipofisaria, Elsberg y Krug propusieron el término "*caquexia hipofisopriva*" en 1917 como sinónimo para este cuadro clínico. En aquellos pacientes con una glándula pituitaria morfológicamente íntegra, se propuso una alteración exclusivamente funcional y no anatómica de la glándula pituitaria. Sin embargo, no se obtuvo ninguna mejoría tras la administración de extractos suprarrenales. Posteriormente, Erdheim y otros autores como Urechia y Elekes cuestionaron que este síndrome se debiera exclusivamente a un estado de panhipopituitarismo, al demostrarse en autopsias de varios pacientes la integridad de la glándula pituitaria, mientras que el área del tuber cinereum estaba destruida o severamente distorsionada por la lesión. En base a esto, afirmaron que la lesión primaria causante de la enfermedad de Simmonds se localizaba en la base del cerebro, específicamente en el área del infundíbulo y tuber cinereum, y nombraron a esta enfermedad "*cachexie tubérienne*". Varios autores como Roussy, Mosinger y Bailey apoyaron con evidencia clínica y experimental el origen hipotalámico del estado caquético en pacientes con enfermedad de Simmonds. En raras ocasiones este síndrome se observó asociado con alta presión del líquido cefalorraquídeo en el suelo del tercer ventrículo, mientras que la glándula pituitaria permanecía intacta [Escamilla 1942].

Por lo tanto, en la primera década del siglo XX las posibles funciones de la glándula hipofisaria seguían siendo una incognita, tan solo se había podido especular acerca de la síntesis de algún producto o sustancia derivada de dicha glándula, de carácter inhibitor o estimulante, que fuera la causante de los síntomas tróficos propios de la acromegalia o de la DI [Pascual 2014] o cuyo déficit conllevaría a los síndromes como los de Paltauf y Simmonds. No fue hasta mediados de los años 1930 cuando la hipófisis se asentó como la “*Glándula maestra*”, unos 30 años después de que G. Van Rijnberk asegurara que se trataba de un “órgano rudimentario sin ninguna función importante” [Kreier 2010].

1.3- El nacimiento de la Neuroendocrinología: descripción por Joseph Babinski y Alfred Fröhlich de un nuevo cuadro clínico:

Joseph Babinski (1857-1932), neurólogo de *La Pitié*, en París, publicó en el año 1900 el caso de una joven de 17 años, que presentaba obesidad y talla media, aspecto infantil de los genitales y ausencia de vello pubiano, junto con amenorrea primaria. Refería además cefalea intensa, crisis epileptiformes de 3 años de evolución y una disminución de la agudeza visual. Su inteligencia estaba conservada aunque presentaba disminución de la memoria (**Figura 2**). En la autopsia, se identificó un tumor adherido al cuerpo pituitario y que englobaba el tuber cinereum [Babinski 1900]. El estudio anatomopatológico de la lesión había sido llevado a cabo, años antes de la publicación, por Onanoff (1860-1892), apareciendo en su tesis, que realizó bajo la supervisión de Babinski [Onanoff 1892].

Apenas un año después, el neurólogo austriaco **Alfred Fröhlich** (1871-1953) describió el caso de un paciente varón de 14 años, aquejado de síntomas muy similares (cefaleas, obesidad, infantilismo sexual y alteración visual progresiva). Fröhlich relacionó estos síntomas con otros cuadros clínicos similares descritos en pacientes con tumores hipofisarios en el pasado y atribuyó a una disfunción hipofisaria causada por el tumor las alteraciones tróficas y sexuales observadas en el paciente [Fröhlich 1901, Pascual 2014a] (**Figura 3**). Este síndrome de distrofias adiposo-genital pasó a llamarse Síndrome de Fröhlich, ya que fue él quién recalcó su importancia y revisó la bibliografía previa existente, aunque, dada la anterioridad de la publicación de Babinski,

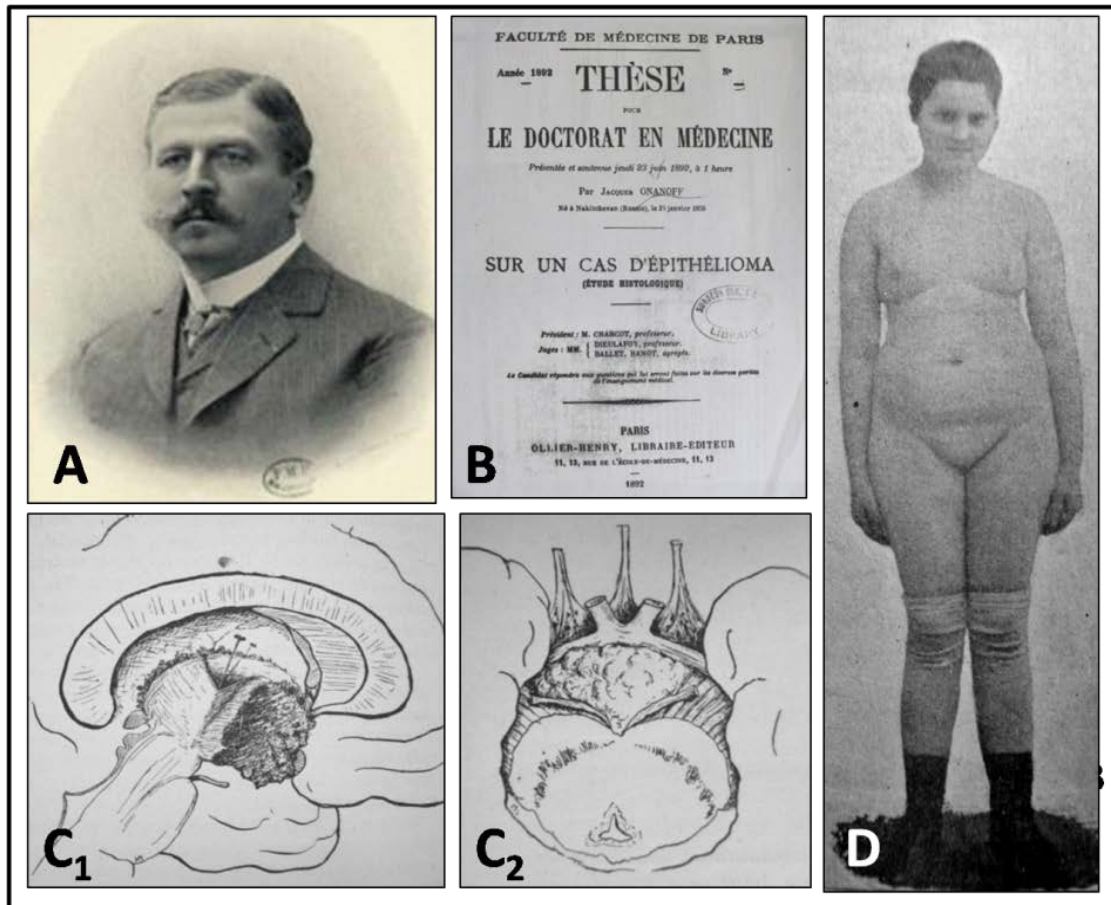


Figura 2: Joseph Babinski y su caso descrito en 1900. A: Joseph Babinski; **B:** Portada de la Tesis de Jacques Onanoff. **C₁, C₂:** vistas sagital y basal del tumor hallado en la autopsia del caso, un craneofaringioma infundíbulo-tuberal (caso 15 tabla2) **D:** Fotografía de la joven paciente, con las características del síndrome adiposo-genital.

en ocasiones se menciona como Síndrome de Babinski-Fröhlich. Estos dos casos dieron paso a un creciente interés en el estudio de las funciones de la hipófisis, siendo el punto de inflexión para el nacimiento de la Neuroendocrinología [Anderson 1974, Cone 2004].

El síndrome de Babinski-Fröhlich fue observado principalmente en la infancia tardía o en pacientes jóvenes que presentaban como síntomas cardinales una obesidad generalizada con distribución ginoide del tejido adiposo, un desarrollo genital incompleto o ausente y talla baja. En los adultos se producía una marcada involución de los genitales, con hipoplasia genital o atrofia, y la regresión de los caracteres sexuales secundarios. Se observaba una distribución femenina del tejido adiposo alrededor de senos, cadera, cuello y región púbica, incluso en ausencia de la obesidad. En algunos casos la distrofia adiposogenital se acompañaba de síntomas de insuficiencia tiroidea o

incluso mixedema. El origen de la distrofia adiposo-genital fue generalmente atribuido, en las primeras décadas del siglo XX, a la afectación de la glándula pituitaria [Launois 1910, Ottenberg 1910, Cushing 1912, Fraizer 1929]. Launois propuso como etiología principal de este síndrome la existencia de un tumor hipofisario que causaría disfunción hipofisaria [Launois 1910]. Esta hipótesis fue apoyada por estudios experimentales en

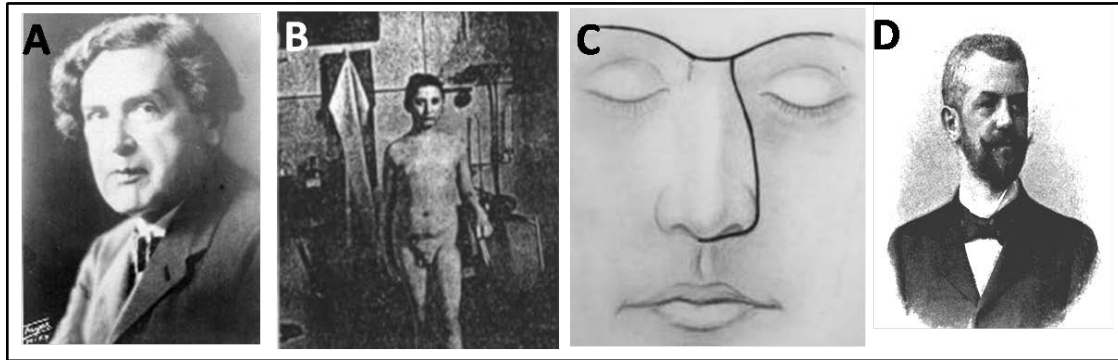


Figura 3: Alfred Fröhlich y su caso. A: Alfred Fröhlich B: Caso clínico descrito por Alfred Fröhlich en 1901. C: Técnica quirúrgica del abordaje transnasal-transesfenoidal empleado por Von Eiselsberg para la extirpación de tumores hipofisarios y del craneofaringioma en el paciente estudiado por Fröhlich [Von Eiselsberg 1910]. D: Anton Freiherr von Eiselsberg.

animales en los que tras la hipofisectomía se producía un retraso del crecimiento y del desarrollo genital, aunque no se desarrollaba obesidad [Aschner 1912, Biedl 1913]. Cushing fue capaz de provocar un síndrome similar al de Fröhlich en perros hipofisectomizados y atribuyó erróneamente este cuadro a la lesión exclusiva de la glándula pituitaria [Crowe 1910, Cushing 1912]. Interpretó el deterioro del crecimiento como el reflejo de un déficit de secreción del lóbulo anterior de la hipófisis, mientras que atribuyó la obesidad y el subdesarrollo sexual al daño del lóbulo posterior o neurohipófisis [Falta 1915].

Jakob Erdheim fue el primer autor en afirmar que este síndrome tenía una génesis tanto cerebral como hipofisaria, ya que se asociaba predominantemente a tumores del conducto craneofaríngeo o craneofaringiomas (CFs) que implicaban el área infundíbulo-tuberal y no dañaban la glándula pituitaria [Erdheim 1904, Bruch 1939]. Esta relación del síndrome de distrofia adiposogenital con los CFs había pasado hasta entonces desapercibida, ya que Onanoff había realizado la autopsia del caso de Babinski años antes de la primera descripción por Erdheim de los CFs, y el caso de Fröhlich fue operado más tarde por Von Eiselsberg, no quedando reflejado en el famoso artículo del

autor la naturaleza del tumor [Onanoff 1892, Fröhlich 1901]. Erdheim consideraba que el retraso o subdesarrollo sexual y del crecimiento podía explicarse por la insuficiencia hipofisaria, pero no la adiposidad generalizada, observada tanto en niños como en adultos, que estaría relacionada con el daño primario de un “centro trófico” aún desconocido ubicado en la región del infundíbulo y /o del tuber cinereum [Erdheim 1904].

Aschner demostró **experimentalmente** el origen hipotalámico de la distrofia adiposogenital [Aschner 1912, Kreier 2010] y Camus y Roussy obtuvieron los mismos resultados lesionando el área infundíbulo-tuberal [Camus 1913ab]. Varios autores atribuyeron el desarrollo de un síndrome adiposogenital en el curso de las hipofisectomías experimentales realizadas anteriormente por Cushing a un daño de la región infundíbulo-tuberal [Bayley 1921]. Nuevas evidencias sobre el origen hipotalámico de este síndrome fueron proporcionadas por Camus y Roussy, Claude y Lhermitte, y Bailey [Claude y Lhermitte 1917, Camus y Roussy 1920, Bailey 1921, Cushing 1932a].

En 1915 Wilhem Falta (1875- 1950) admitió la posibilidad de que, en ciertos casos, la lesión hipotalámica producida por tumores que se originaban o invadían esta área fuera la causa de la distrofia adiposogenital, aunque defendió un origen hipofisario en la mayoría de los casos [1915 Falta]. Todos los casos originados en pacientes jóvenes se asociaban a retraso del crecimiento. Este autor consideró el infantilismo sexual o hipogonadismo como el síntoma principal y la adiposidad como una consecuencia de dicha hipofunción sexual. En un número importante de casos, no se halló ninguna anomalía de la glándula pituitaria, sino únicamente un tumor que involucraba exclusivamente el área infundíbulo-tuberal.

A la vista de tantas evidencias clínico-patológicas que apoyaban la ubicación primaria del tumor a nivel hipotalámico, se propuso, como causa del síndrome de distrofia adiposo-genital, la interrupción de la conexión hormonal entre la hipófisis y el hipotálamo. Arthur Biedl (1864- 1933) y Bernhardt Zondek (1891- 1966) propusieron tres niveles posibles de afectación en el eje hipotálamo-hipofisario: I) una lesión primaria en la hipófisis, provocando déficit de secreción hormonal (forma *pituitaria pura* de Biedl); II) una lesión que obstruiría las vías nerviosas entre la glándula pituitaria y el hipotálamo; III) una disfunción primaria de los centros hipotalámicos

(forma cerebral pura de Biedl). De igual forma se propusieron estas tres posibles localizaciones como origen de la enfermedad para la DI y la enfermedad de Simmonds [Escamilla 1942]. Por último, Puech afirmó que existían casos de infantilismo hipofisarios, pero que en los CFs se producían distintos tipos de infantilismos: 1) infantilismo tipo Lorrain, 2) síndrome adiposogenital de Babinski- Fröhlich, 3) infantilismo regresivo de Gandy en adultos y por último 4) un infantilismo disociado (con predominancia de alguna característica) en casos de CFs supraselares [Puech 1934].

1.4- Contribución de la cirugía hipofisaria al conocimiento de la separación de las funciones hipotalámicas e hipofisarias en las primeras décadas del siglo XX:

Sir Victor Horsley (1857-1916), neurocirujano inglés con especial interés en la hipófisis, comenzó su trayectoria con experimentos animales, en *la Brown Institution*, donde realizó la ablación de la glándula hipofisaria en 2 perros en 1886. Todo apunta a que estos fueron los primeros experimentos realizados jamás sobre hipófisis. El objetivo de estos experimentos fue confirmar el aparente papel vital que jugaba la hipófisis, sobre lo cual, hasta entonces, no existía consenso en el mundo científico [Pascual 2015].

Posteriormente, un extenso número de investigadores repitieron este experimento con resultados muy contradictorios. En algunos, los animales fallecían en un corto periodo de tiempo tras la ablación, mientras en otros casos sobrevivían durante largo tiempo [Aschner 1912, Cushing 1912, Pascual 2015]. **Harvey Cushing** (1869-1939) dedujo de sus propios experimentos que la hipófisis era *absolutamente vital*, ya que los animales fallecían en un estado de letargo con bradipnea e hipotermia entre 3 y 5 días tras la intervención en el caso de perros adultos y entre 10 y 30 días en el caso de cachorros. Definió este estado como “*caquexia hipofisiopriva*” [Crowe 1910, Cushing 1912, Pascual 2015].

Sin embargo, el efecto letal de estas hipofisectomías fue atribuida por otros autores, como Erdheim o Bailey, como consecuencia del daño causado en el transcurso de la operación en el hipotálamo basal, en el suelo del tercer ventrículo. Horsley también criticó las conclusiones de Cushing y aportó, en 1911, evidencias de otros

animales que sobrevivieron tras una extirpación completa de la glándula pituitaria. Estos animales morían tras varios días o semanas, con clínica de astenia, que Horsley malinterpretó como un “*síntoma natural en los animales en cautividad*”. A la luz de los conocimientos actuales, puede deducirse que murieron por un panhipopituitarismo. Por desgracia, Horsley no realizó un seguimiento exhaustivo que le permitiera analizar los cambios corporales que se producían en el organismo tras la hipofisectomía, como sí realizó Cushing [[Erdheim 1904](#), [Bayley 1921](#), [Pascual 2015](#)].

Jean Camus (1872-1924) y **Gustave Roussy** (1874-1948) presentaron ante la *Société de Biologie*, en 1913, los resultados de sus experimentos de hipofisectomías tanto parciales como totales en perros (**Figura 4**). Determinaron la cuantía y la duración de la poliuria provocada por estas lesiones. Planteaban la duda de si la poliuria, que en ocasiones se acompañaba de glucosuria, se debía a lesiones en la propia hipófisis o a lesiones del tejido circundante que se hubieran producido en el transcurso de la hipofisectomía. Para ello realizaron otros experimentos comparando los resultados obtenidos al lesionar exclusivamente el área infundíbulo- tuberal con los efectos de la extirpación aislada de la hipófisis. Llegaron a la conclusión de que: “la poliuria llamada *hipofisaria* se debía más, y quizás exclusivamente, a la lesión de la región interpeduncular. Estas lesiones dan lugar a una poliuria de mayor cuantía y más duradera que la ablación de la hipófisis” [[Camus 1913ab](#)]. Por lo tanto, diferenciaron una DI tras lesión de la hipófisis y de una producida por un daño a un nivel más alto, en el tuber cinereum, entre el quiasma y los tubérculos mamilares, es decir en la área infundíbulo-tuberal. En dos de los casos en los que se provocó una lesión en la base del cerebro, además de obtener poliuria, con el tiempo se desarrolló una distrofia adiposogenital [[Camus 1913ab](#), [Anderson 1974](#)].

Del mismo modo, en 1921, Bayley y Bremer provocaron una **diabetes insípida (DI)** experimentalmente en animales dañando la región infundibular. Concluyeron que, aunque el mecanismo último responsable de la DI no se conocía aún, quedaba demostrado que esta era la consecuencia de una lesión de la región posteroinfundibular del hipotálamo: “una lesión, aunque sea ínfima, en la zona infundibular o adjacente a la misma del hipotálamo provoca, de forma segura, una poliuria en los siguientes dos días. Según la extensión de dicha lesión, esta poliuria podrá ser transitoria o permanente” [[Bayley 1921](#), [Andersen 1974](#)]. Recalaron que una lesión extensa a nivel del tuber cinereum era incompatible con la vida.

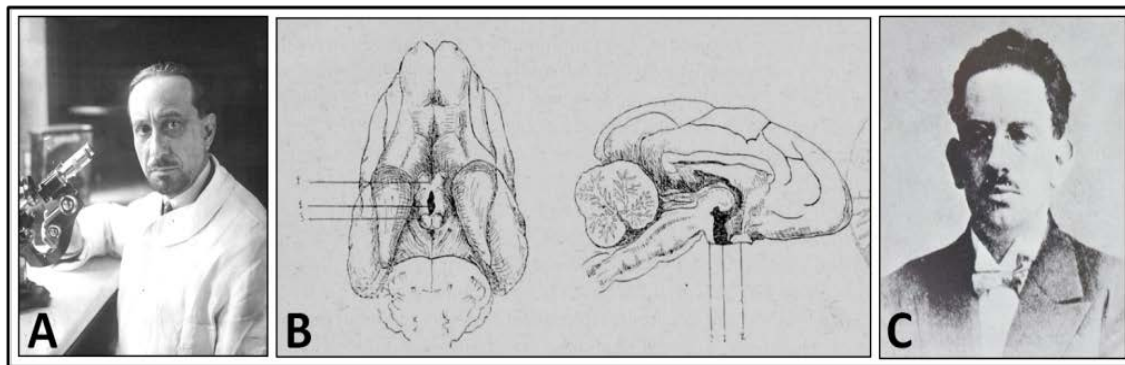


Figura 4: Experimentos pioneros sobre el síndrome infundíbulo - tuberal realizados en perros en 1913 por Jean Camus y Gustave Roussy. A: Gustave Roussy; B: Esquema de los experimentos llevados a cabo por Roussy y Camus sobre el infundíbulo y el tuber cinereum en perros. El punto negro en la base del cerebro del perro corresponde a la region del hipotálamo dañado de forma irreversible [Camus 1913 ab]; C: Jean Camus [Anderson 1974]

Paralelamente al conocimiento clínico y experimental de las funciones y alteraciones funcionales hipotálamo-hipofisarias, se fue desarrollando la **cirugía** de dicho complejo. La mortalidad de la cirugía *transcraneal* de la región hipofisaria oscilaba, en sus inicios, entre el 50% y el 80%. Fedor Victor Krause (1857–1937), pionero de la neurocirugía en Alemania, fue el primer autor quien publicó la resección exitosa de un adenoma pituitario usando una vía extradural transfrontal en 1905. La serie de cirugías pituitarias de Horsley puede considerarse como la única serie de tumores hipofisarios intervenidos previo a la utilización de los rayos X. Fueron once pacientes intervenidos entre 1904 y 1910 por vía *subtemporal*, con una mortalidad del 33% [Pascual 2015].

La vía preferentemente utilizada inicialmente por los cirujanos vieneses Schloffer, von Eiselsberg y Hirsch fue la vía *transesfenoidal* [Schloffer 1907, Von Eiselsberg 1910, Hirsch 1959], que fue el abordaje habitual para tumores hipofisarios utilizado por Harvey Cushing en las dos primeras décadas del siglo XX [Pascual 2014a]. Sin embargo la alta mortalidad que seguía a estas intervenciones llevó a Harvey Cushing a descartarlo y comenzar a utilizar el abordaje *transcraneal por vía subfrontal* para tratar de realizar una extirpación completa de la tumoración. En 1918 George Heuer y Walter Dandy introdujeron el abordaje *fronto-temporal* o *pterional* al quiasma óptico como método de visualización óptima de las lesiones tumorales que afectaban el área selar y supraselar, como se detallará en un punto posterior [Pascual 2014a].

1.5- Evolución del concepto de regulación hipotalámica de la glándula pituitaria:

El **hipotálamo** es el área del diencefalo situado por debajo del tálamo. Hasta bien entrado el s. XX no se conocieron sus funciones. En parte esto se debe a que las lesiones unilaterales del hipotálamo raramente producen síntomas en el ser humano. En el siglo XIX, estudios experimentales habían mostrado que ciertas infecciones de la base del cerebro se asociaban con alteraciones autonómicas y Rokitansky, en 1841, había apuntado a que se asociaban con disfunción gástrica [[Anderson 1974](#), [Carmel 1980](#)]. En 1890, Mauthner había propuesto la existencia de un *centro del sueño* en la materia gris periventricular [[Cox 1937](#), [Davison 1946](#)]. Creía que este centro influenciaba el paso de impulsos desde y hacia el cortex a través del tálamo.

En 1909, Karplus y Kreidl demostraron que la estimulación del hipotálamo conducía a una serie de *efectos autonómicos* (cambios en la frecuencia cardiaca y en la salivación). En este sentido publicaron una serie de ocho experimentos entre 1909 y 1928 que demostraron el control que ejercía el hipotálamo sobre funciones vitales a través del SNA, incluso de forma independiente de la hipófisis o del cortex [[Kreier 2010](#)]. Formularon la hipótesis de que los centros hipotalámicos de la región anterior al estimularse daban una respuesta parasimpática, mientras los núcleos posteriores y laterales daban una respuesta simpática [[Carmel 1980](#)].

Weisenburg recopiló los síntomas clínicos causados por tumores del tercer ventrículo. En concreto describió los síntomas que producían los tumores del suelo del tercer ventrículo (STV) que no presentaban hidrocefalia, síntomas que por tanto no podían considerarse debidos a ella. Entre ellos destacaban: signos de incoordinación cerebelosa, clínica psiquiátrica como apatía, somnolencia, disminución de la capacidad intelectual, síndrome de Korsakoff, síntomas talámicos en caso de tumores extensos, y clínica compatible con hipertensión intracraneal (HTIC), que él justifica por una hidrocefalia *no obstructiva* sino *secretora*, como son la cefalea, náuseas, vómitos... [[Weisenburg 1911](#)].

En 1909 Santiago Ramón y Cajal describió la particular innervación de la neurohipófisis [[Kreier 2010](#)]. Poco a poco se fueron relacionando las dos grandes

estructuras que representaban el hipotálamo y la hipófisis, hasta considerar “el cuerpo pituitario (adeno- y neuro- hipófisis) junto con los núcleos del hipotálamo como un complejo neuroglandular más que como estructuras independientes” [Worster- Drought 1927]. Aunque el concepto de neurosecreción fue mencionado por primera vez por Carl Casky Speidel en 1917 [Kreier 2010], los circuitos que permitían su interrelación no se entendieron hasta muchos años después.

En 1922, en una reunión ante la *Société Neurologique*, Cushing revisó los distintos síndromes hipofisarios, descritos en una serie de 154 pacientes con adenomas de hipófisis y 35 craneofaringiomas (CFs) o quistes de Rathke. Algunos presentaban un tipo de dispituitarismo con extrema delgadez, debido a una lesión en el infundíbulo. Afirmó que el crecimiento de la parte quística podía deformar el infundíbulo y el hipotálamo y conllevaba con frecuencia DI, somnolencia y otros síntomas asociados. Sin embargo, y a pesar de los experimentos de Camus y Roussy, defendió que estos síntomas, se debían a un síndrome hipofisario por lesión de la glándula pituitaria, teoría que creía probada por el hecho de que la administración de extracto de hipófisis era capaz de revertir la DI [Cushing 1922]. Así mismo Cushing interpretó de forma errónea los hallazgos de Herring (1908) y Collin (1928). Herring había encontrado en la neurohipófisis unas granulaciones y Collins las describió en el hipotálamo. Cushing afirmó que esos “cuerpos de Herring” “pasaban entre los cuerpos de las células endodimales para entrar en la cavidad infundibular”. [Anderson 1974, Kreier 2010] Es decir que Cushing creía que la circulación de “sustancias” que servían para conectar la hipófisis y el hipotálamo se hacía desde la hipófisis hacia arriba, siendo esta el motor de esta interrelación.

Pero en 1932, Cushing hizo una revisión sobre la clínica debida a los tumores y las conclusiones que se pueden extraer de la función de los distintos elementos [Cushing 1932b] y elaboró nuevas hipótesis, algunas contrarias a sus propias afirmaciones, unos años antes [Cushing 1912, 1922]

Fulton y Bailey analizaron en 1929 los síntomas hipotalámicos observados en tumores del suelo del tercer ventrículo (STV). Aparte de los síntomas visuales debidos a la presión o necrosis del quiasma o de los nervios ópticos, para Fulton y Bayley, los síntomas derivados de la afectación del STV y por tanto del hipotálamo, eran:

1- **Hipersomnia:** estos autores no eran capaces de asegurar cuáles eran los núcleos hipotalámicos responsables de este síntoma, pero destacaban el hecho de que la somnolencia se asociaba con frecuencia a los tumores del área infundíbulo-tuberal (IT) y que se distinguía de la que se podía observar en los casos de HTIC, ya que se trataba de un sueño similar al sueño fisiológico, del que el paciente podía despertar. Este tipo de somnolencia evidenciaría la implicación del tuber cinereum. También la distinguían de la apatía o letargia obtenida en el hipopituitarismo o el mixedema.

2- **Diabetes insípida (DI):** basándose en el caso de Marañón, en el que una bala alojada en el tuber cinereum, justo detrás del tallo hipofisario producía DI, y en el de Claude y Lhermitte de 1917, concluían que una lesión en el tuber cinereum podía producir DI, con frecuencia asociada a hipersomnia. Pero de forma simultánea y paradójica, defendían que este síntoma se debía a una lesión de la hipófisis o de su tallo.

3- **Adiposidad y distrofia genital o síndrome de babinski- Fröhlich.**

4- **Síntomas de afectación extrapiramidal:** estos síntomas fueron atribuidos a la presión ejercida sobre la cápsula interna, presente de forma simétrica a cada lado de las paredes del tercer ventrículo (3V).

5- **Ataxia cerebelar:** considerada una consecuencia de la presión ejercida sobre el núcleo rojo o sobre los tractos cerebro- cerebelares.

6- **Alteraciones de la temperatura:** basándose en los experimentos de Isenschmidt (1912), Rogers (1919) y Barbour (1921) situaron el *centro de la termorregulación* en la región posterior del tálamo o en la región subtalámica

7- **Alteraciones de la memoria.**

8- **Alteraciones del estado de ánimo:** con frecuencia se observaba en pacientes con tumores del STV un estado de negativismo, o al contrario, violentos ataques de excitación psicomotriz, parecidos a la clásica descripción de manía. Este último síntoma no se había descrito en casos de tumores hemisféricos.

Estos autores concluían que no existía un único síndrome del tercer ventrículo sino una serie de síndromes derivados de la presión sobre las paredes y suelo del 3V entre los cuales, los más destacadas serían: el *hipopituitario*, el *talámico*, el *extrapiramidal*, el de la *hipersomnia* y el *infundibular* [Fulton 1929].

En 1932, **Cushing** revisó los estudios de Camus y Roussy, de Erdheim, de Bryom Bramwell, de Bailey y Bremer, y de P.E. Smith sobre las **funciones del hipotálamo**, y llegó a la conclusión de que existían en las paredes del tercer ventrículo,

y en particular en el infundíbulo y el tuber cinereum, centros nerviosos con “complicados entramados nerviosos” que los unían. Estos serían especialmente vulnerables a la encefalitis, tras la cual se produciría DI, obesidad y somnolencia. Localizaba en las paredes del tercer ventrículo, no sólo los núcleos cuya lesión llevarían a la poliuria y la adiposidad sino también el metabolismo hidrocarbonado, la termoregulación y el fenómeno del sueño. Aunque la localización exacta de dichos núcleos seguía siendo dudosa, Cushing apuntaba a que la DI podía aparecer como consecuencia de una lesión a nivel del núcleo supraóptico, la interrupción de los tractos nerviosos a nivel del tuber o infundíbulo, o por una resección o lesión completa del lóbulo posterior de la hipófisis. Además de la primitiva sensación de sed, Cushing localizaba en diencefalo y pars tuberalis el control de otra sensación primitiva como es el hambre, así como la tolerancia a los hidratos de carbono y el control del almacenaje de la grasa corporal a nivel hipotalámico. En concreto el “centro del azúcar”, basándose en los estudios de Brugsch, Dresel y Levy, lo situaba en el núcleo dorso-vagal desde donde suponía las fibras del sistema nervioso parasimpático (SNPS) llegarían al páncreas y las del Sistema nervioso simpático (SNS) a las glándulas suprarrenales. Clínica y experimentalmente llegó a la conclusión de que la lesión del tercer o cuarto ventrículo podía llevar a hipertermia, de origen diencefálico. En cuanto al sueño patológico consideraba que era un desorden de la función hipotalámica pero que con frecuencia se daba también en las afecciones de la hipófisis en el que el diencefalo no había sufrido lesión alguna. También consideraba una función del hipotálamo el control de “la ritmicidad del sueño”. Concluía que el hipotálamo “es el lugar donde las reacciones emocionales se integran”. Las funciones que en él residen se organizarían en núcleos específicos para cada función [[Cushing 1932a](#)].

En 1939, tuvo lugar en Nueva York un simposium de la “*Association for research in nervous and mental diseases*”, dirigida por Fulton, y que reunió a los grandes investigadores del área de la neurología y de la neuroendocrinología, incluidos Alfred Fröhlich. De esta puesta en común nació un libro que recoge todo el conocimiento que se tenía en aquel momento sobre las funciones del hipotálamo [[Fulton 1940](#)].

La década de los 40 marcó un hito en el conocimiento sobre el hipotálamo y su estrecha relación con la hipófisis. En 1940, Berta y Ernst Sharrer demostraron la secreción de hormonas por parte del hipotálamo [[Carmel 1980](#)] y en 1947, Green y

Harris mostraron experimentalmente que la dirección del flujo se producía desde el hipotálamo hacía la hipófisis. Este hallazgo apoyaba la hipótesis de que las neuronas sintetizaban sustancias que eran transportadas por el sistema porta y estimulaban la hipófisis para que secretara hormonas. Esto significaba que el sentido de la circulación de información a través del eje hipotálamo – hipófisis era totalmente contrario al defendido por Cushing.

Las funciones del hipotálamo despertaron en estos años un importante interés. Los científicos de mediados del siglo XX sostenían que estas funciones residían en núcleos concretos y simétricos del hipotálamo. De forma esquemática cada función sería controlada por un núcleo de forma positiva y por otro núcleo antagónico de forma negativa. Por ejemplo, existiría un núcleo del hambre, cuyo estímulo produciría incremento del apetito y cuya destrucción llevaría a la pérdida del mismo, y otro núcleo llamado de la saciedad, con función opuesta. Esta hipótesis “dual” de núcleos bilaterales, simétricos y antagónicos ha permanecido hasta finales del siglo XX [[Riddoch 1936](#), [Cox 1937](#), [Davison 1946](#), [Bauer 1959](#), [Carmel 1980](#)].

1.6- La escuela de Neurología francesa de principios del siglo XX: aportación de su modelo clínico-patológico al desarrollo de la Neuroendocrinología:

Hasta la introducción de los primeros aparatos de rayos X como metodología diagnóstica en la primera década del siglo XX como principal metodología neuroradiológica, el diagnóstico de los tumores cerebrales representaba un arte muy elaborado, en manos de unos pocos clínicos con enormes conocimientos de exploración neurológica [[Pascual 2010](#), [2014a](#)].

Joseph Babinski creó escuela, siendo eminentemente clínico y enseñando a sus discípulos la importancia de la anamnesis y la exploración [[Philippon 1997](#)]. Esta meticulosidad se ve reflejada en los artículos que han sido motivo de estudio en este trabajo. En efecto, la escuela médica francesa fue la que mejor desarrolló el estudio clínico de los pacientes en base a su semiología, describiendo numerosos modelos fisiopatológicos de daño clínico. Pero además de aportar una pormenorizada descripción clínica de los casos, la literatura científica francesa de principios del siglo XX

completaba dicha descripción con los datos de las autopsias en la mayoría de ellos. Esta información permite correlacionar la clínica de los pacientes con la afectación funcional de cada una de las distintas estructuras anatómicas que ha distorsionado o destruido el tumor. Esta información sería difícil, por no decir imposible, de conseguir en una serie contemporánea. Por su parte, los fisiólogos Jean Camus (1872-1924) y Gustave Roussy (1874- 1848) fueron pioneros en el ámbito **experimental**, ya que realizaron los primeros trabajos de lesión hipofisaria e hipotalámica, demostrando el origen de la DI o de la distrofia adiposos-genital [Camus 1913, 1922].

La definición y clasificación del **Síndrome infundibular o infundíbulo-tuberal** se debe a distintos autores franceses de principio del siglo XX, en particular Henri Claude (1869-1946) (neuropsiquiatra) y Jaques-Jean Lhermitte (1877-1959) (fundador de la neuropsicología moderna), Salmon, Jean Camus y Gustave Roussy en el ámbito experimental, y, finalmente, Jaques Jumentié (1981-1928) (neurólogo y anatomopatólogo con más de 100 publicaciones) y Chausseblanche quienes lo describieron inicialmente en pacientes afectados de CFs. Este síndrome infundíbulo-tuberal fue comprobado de nuevo en numerosas publicaciones ulteriores [Claude 1917, Salmon 1917, Camus 1922, Jumentié 1924, Van Bogaert 1924, 1927, Cornil 1925].

Clovis Vincent (1879-1947), alumno del profesor Fulgence Raymond, sucesor de Charcot, y de Achille Souques, era un gran admirador de Babinski. Vincent era un notable clínico, jefe de servicio de Neurología en la Pitié, que llegaba al diagnóstico usando los conocimientos semiológicos de una rigurosa exploración, al estilo de Babinski, pero fue además un cirujano excepcional, según Harvey Cushing, “*el mejor neurocirujano del mundo*”. Junto con Thierry De Martel (1976-1940), introdujo la neurocirugía en Francia. Este último, aprendiz de Horsley, era un cirujano innovador: diseñó un *trépano mecánico automático* y concibió la *posición sentada* del paciente así como la *anestesia local*, todos ellos usados durante decenios en la neurocirugía [Philippon 1997]. Una breve biografía de los principales autores e investigadores de la escuela de neurociencias de Paris del siglo XX puede encontrarse en los Anexos, al final de este trabajo (**Anexos**).

Pese a todo esto, tras la segunda guerra mundial (1939-1945), la literatura médica anglosajona dominó el conocimiento médico, quedando en el olvido los hallazgos de la escuela médica francesa y la alemana (cuya mayor aportación había

sido en el campo de la anatomía patológica) [Anderson 1974]. Los textos escritos en idiomas distintos al inglés raramente son estudiados en los trabajos modernos, y los escritos antiguos no son accesibles de forma generalizada, con los medios actuales de búsqueda bibliográfica, al no estar indexados.

Recientemente, nuevos estudios han demostrado la importancia de un área infundíbulo-tuberal, separada del resto del hipotálamo, tanto anatómica como funcionalmente, cuya lesión debida tanto al tumor como a la cirugía predicen el pronóstico [Young 2012, 2013, Pascual 2011, 2012]. Este trabajo recupera y analiza parte de esa información olvidada e infraestudiada a pesar de su de gran valor científico que aportó la escuela de Neurología francesa al estudio de las lesiones tumorales de la región infundíbulo-tuberal para correlacionarla con los conocimientos actuales.

2. El síndrome infundíbulo-tuberal. Bases anatómicas y neurofisiológicas:

2.1- El síndrome infundíbulo-tuberal: definición y primeras interpretaciones:

En 1917, Henri Claude (1869-1946) y Jacques Jean Lhermitte (1877-1959) utilizaron por primera vez el término de *Síndrome infundibular* para describir la “asociación de alteraciones del sueño, de la circulación (Sistema Nervioso Autónomo, SNA), y de la regulación del agua”, en un paciente con un craneofaringioma [Claude 1917, Castro-Dufourny 2014]. El origen infundibular de las alteraciones descritas en su caso queda demostrado por la integridad de la hipófisis confirmada en la autopsia del paciente (**Figura 5**). Estos autores llegaron a la conclusión de que en el infundíbulo residía el centro de control del sueño, de la circulación (tensión arterial, frecuencia cardíaca...) y del manejo del agua y no en la parte posterior de la hipófisis. Propusieron la existencia de una estratificación desde la región bulbar hasta infundíbulo de centros que irradiarían sobre todo el sistema simpático-vegetativo. Finalmente, consideraron que las alteraciones psiquiátricas que se observaban en esos pacientes tenían su origen en la alteración funcional de centros cerebrales situados por encima del diencéfalo.

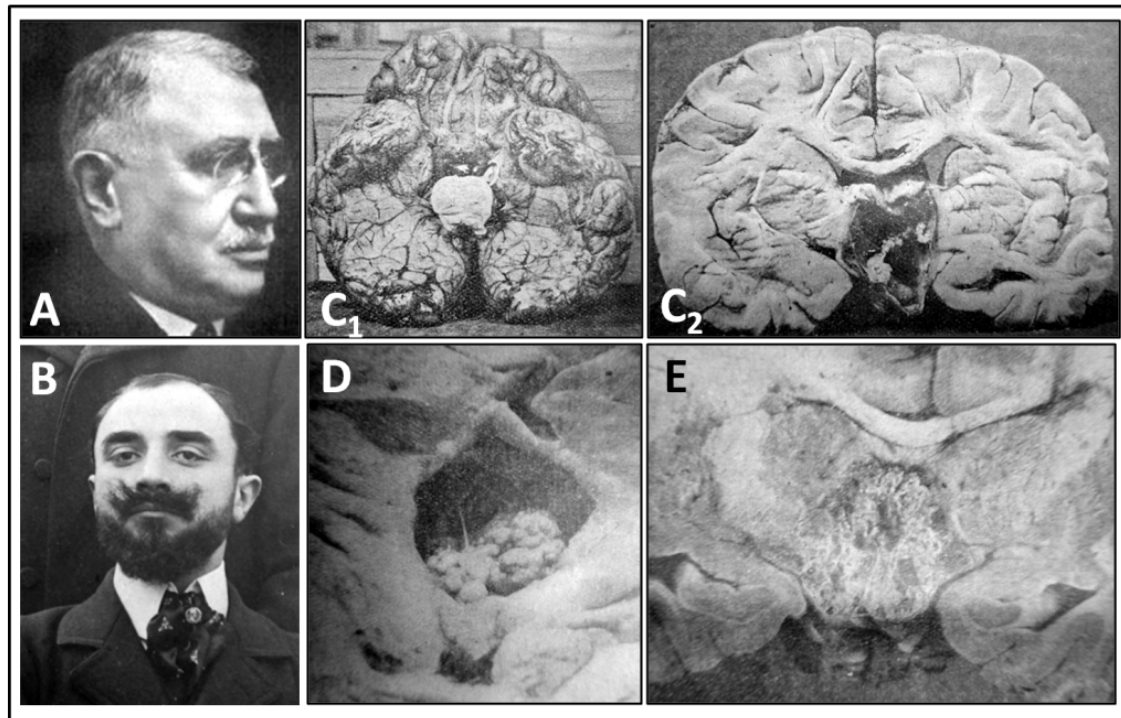


Figura 5: El concepto de síndrome infundíbulo-tuberal asociado con craneofaringiomas (CFs), propuesto por Henri Claude y Jacques-Jean Lhermitte, en 1917. A: Henri Charles Jules Claude (1869-1946); **B:** Jacques-Jean Lhermitte (1877-1959); **C₁-C₂:** Caso de CF papilar con una topografía estrictamente intraventricular descrito por Claude y Lhermitte en 1917 [Claude 1917] (caso 19, tabla 2); **C₁** vista basal; **C₂:** vista coronal; **D y E:** CFs descritos por Joseph Jumentié en 1924; **D:** CF papilar con una topografía estrictamente intraventricular (caso 23 de tabla 2) **E:** CF adamantinomatoso con una topografía no estrictamente intraventricular que presentaba todos los componentes del síndrome infundíbulo-tuberal (caso 24 de tabla 2) [Jumentié 1924]

En contestación al trabajo de Claude y Lhermitte, Salmon insistía en que la alteración de la hipófisis podía, por sí misma, producir clínica de sueño y diabetes insípida (DI) al igual que el infundíbulo; recordaba en su artículo que existen fibras nerviosas descritas por Ramón y Cajal que se originan en la región retroquiasmática, atraviesan infundíbulo y se ramifican en el lóbulo posterior de la hipófisis. Le parecía lógica la hipótesis de que cualquier daño en infundíbulo repercutiera en la función de la hipófisis, sobretudo del lóbulo posterior. Por ello propuso un nuevo nombre: el *Síndrome hipofisario de origen infundibular* [Salmon 1917]. En 1922 Camus y Roussy lo llamarían *Síndrome infundíbulo-tuberal (IT)*. [Camus 1922, Jumentié 1924].

Otros casos de tumores suprapituitarios, con hipófisis íntegra, permitieron de nuevo demostrar las funciones controladas por el infundíbulo: François describió un tumor del tercer ventrículo y del infundíbulo que producía cefalea, ceguera, paraplejía espasmódica y alteraciones del sueño y de la regulación del agua [François, 1919].

Lereboullet presentó un caso de infantilismo y obesidad (Síndrome de Fröhlich) por tumor del tercer ventrículo, con hipófisis íntegra y tallo infundibular rodeado y comprimido por el tumor [Lereboullet 1921]. Según él, esto apoyaba la hipótesis de que casi todas las funciones atribuidas previamente a la hipófisis se encontraban realmente controladas por estructuras presentes en el suelo del tercer ventrículo. Le parecía lógico admitir que a nivel del tuber cinereum y de la sustancia gris de la base existan centros que dirigen no sólo la regulación osmótica del cuerpo, como afirmaban Camus y Roussy, y el patrón circadiano del sueño, sino también el crecimiento y desarrollo sexual. En este paciente sin embargo no se manifestaban el resto de síntomas del síndrome infundíbulo-tuberal. Sería por tanto un caso de síndrome infundíbulo-tuberal *disociado*.

En efecto, Jumentié (1881-1928) y Chausseblanche [Jumentié 1924, Castro-Dufourny 2014] tras describir el conjunto de síntomas presentes en los pacientes con un síndrome IT **completo** (DI, alteraciones del sueño, falta de desarrollo sexual o deterioro de la función sexual en el adulto, disfunción cardiovascular y alteraciones nutricionales/metabólicas) en relación a dos casos de CFs (**Figura 5**), distinguieron un **Síndrome infundibular de “inicio”**: de varias semanas a varios meses de duración, astenia extrema, pérdida de peso progresiva, cefalea occipital, alteraciones visuales; un **Síndrome infundibular completo**: con polidipsia, poliuria sin glucosuria, alteraciones cardiovasculares, crisis narcolépticas, alteración de la nutrición y de los genitales con una evolución en picos intermitentes con predominio de algún síntoma; y por último un **Síndrome infundibular disociado** en el que predomina un síntoma, dando distintas formas: la forma hipersómnica, forma distrófica (con infantilismo y síndrome adiposo genital), forma frustrada (parapléjica), etc... A estas formas disociadas, Cornil en 1925 las denominaría **Síndromes infundibulares frustrados** [Cornil en 1925]. Estos síntomas fueron atribuidos a una disfunción de “centros neurales” específicos localizados en el hipotálamo basal.

Posteriormente, Fulton y Bailey propusieron una definición más restrictiva del síndrome IT que incluía únicamente la diabetes insípida y una adiposidad anormal como síntomas fundamentales, mientras consideraban que las alteraciones del sueño y del sistema nervioso autónomo (SNA) pertenecían a un grupo más amplio de síntomas de afectación hipotalámica debida a lesiones que involucraban al suelo del tercer ventrículo. Atribuyeron la mayoría de los síntomas que componían dicho síndrome a la presión

ejercida sobre la base del cerebro, y no a una disfunción de la hipófisis, excepto en el caso de la DI, que consideraban una consecuencia de una lesión a nivel de la glándula o del tallo hipofisarios. Recalcaban la importancia de la identificación de este síndrome infundíbulo-tuberal (IT), así como del resto de síndromes hipotalámicos, por su valor localizador de la lesión [Fulton and Bailey 1929].

2.2- Anatomía del complejo hipotálamo – hipofisario:

En el ser humano, la **hipófisis** puede dividirse en dos partes principales: la adenohipófisis y la neurohipófisis. A su vez la adenohipófisis puede dividirse en tres lóbulos: la *pars distalis* (lóbulo anterior), la *pars intermedia* (lóbulo medio) y la *pars tuberalis*. En el ser humano adulto sólo quedan vestigios del lóbulo medio, dispersos en el espesor de los lóbulos anterior y posterior [Le Gros 1938, Cone 2004, Melmed 2004]. La neurohipófisis está formada por la denominada *pars nervosa* (lóbulo posterior o neural), el **tallo infundibular** y la **eminencia media**. El tallo infundibular está rodeado por la *pars tuberalis* y ambos forman el denominado tallo pituitario [Cone 2004] que contacta con la eminencia media tras atravesar el diafragma de la silla turca, formado por una lámina de duramadre anclada a las apófisis clinoides [Melmed 2004]. El componente principal del lóbulo neural es un conjunto de terminaciones de axones originados en las neuronas secretoras magnocelulares de los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular (**Figura 6**).

La hipófisis está situada dentro de la **silla turca** del esfenoides, por debajo de la base del hipotálamo. Esta silla forma el delgado techo óseo del seno esfenoidal. Las paredes laterales, formadas por tejido óseo o dural, limitan con los senos cavernosos, atravesados por los pares craneales tercero, cuarto y sexto así como las arterias carótidas internas [Melmed 2004]. El quiasma óptico, situado por delante del tallo hipofisario, está situado inmediatamente superior al diafragma selar. La principal irrigación de la adenohipófisis procede de sistema porta de circulación hipotálamo- hipofisaria (ver más adelante). La irrigación sanguínea de la neurohipófisis procede de la arteria hipofisaria anterior (rama de la carótida interna) [Cone 2004].

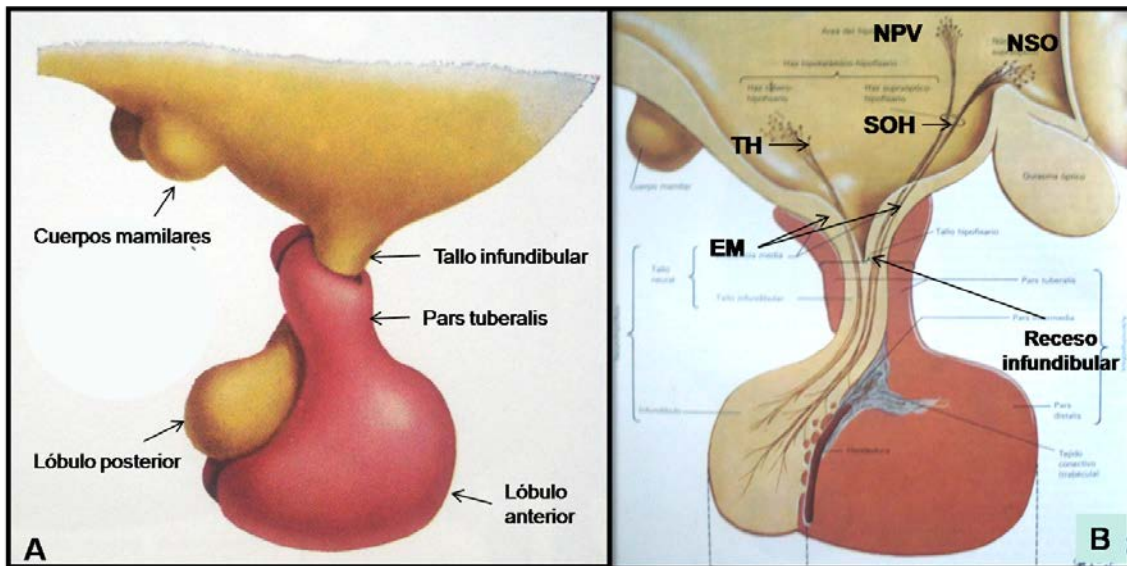


Figura 6: Complejo hipotálamo – hipofisario. A: Relación de las distintas estructuras que componen el complejo hipotálamo-hipofisario. Observe como la pars tuberalis abraza el tallo infundibular. B: Sección sagital. EM: eminencia media; NPV: núcleo paraventricular; NSO: núcleo supraóptico; SOH: tracto supraóptico-hipofisario; TH: tracto tubero-hipofisario. (Tomado de F. H. Netter, Sistema endocrino y enfermedades metabólicas).

El **hipotálamo** es una porción del diencefalo de unos 4 cm³. En una visión basal, el hipotálamo se extiende desde el quiasma óptico y la lamina terminalis hasta el plano coronal inmediatamente posterior a los cuerpos mamilares. El borde superior del hipotálamo es el surco hipotalámico presente entre tálamo e hipotálamo, fácilmente identificable en las paredes del tercer ventrículo (3V), aunque su porción periventricular se extiende cranealmente con respecto a dicho surco. El límite lateral del hipotálamo está menos definido, extendiéndose aproximadamente hasta el plano paramedio-sagital que coincide con los tractos olfatorios. Lateralmente contacta con los núcleos basales [Dudás 2013a].

Siguiendo un eje antero-posterior, se subdivide al hipotálamo en 3 regiones: preóptica o quiasmática, tuberal o infundibular y mamilar. En el eje medio-lateral se distinguen también 3 regiones: periventricular, de aproximadamente 1 mm de espesor, bajo el epéndima que cubre las paredes del tercer ventrículo, el hipotálamo medial y, por último, el lateral, que se extiende con los fornices, rodeando los cuerpos mamilares. De esta forma, combinando los dos criterios se obtienen 9 compartimentos, usados habitualmente para describir las localizaciones dentro del hipotálamo. Esta división no deja de ser arbitraria ya que algunos núcleos ocupan varios de los compartimentos, y no todos los autores la apoyan [Dudás 2013a].

El hipotálamo está conectado a la hipófisis por el **tallo hipofisario** que está en continuación directa con el infundíbulo en la región tuberal. El infundíbulo es como un embudo rodeando una cavidad, el receso infundibular. El **infundíbulo** protuye basalmente desde el *tuber cinereum*, una especie de montículo grisáceo entre el tallo hipofisario y los cuerpos mamilares, en cuya región central se encuentra la eminencia media (**Figura 6 y 7**) [Cone 2004, Dudás 2013a].

Desde el punto de vista teórico, el *Síndrome Infundíbulo-Tuberal* (IT) consistiría en todas las alteraciones neurológicas, neuropsicológicas, endocrinológicas y metabólicas causadas por la distorsión anatómica del infundíbulo y/ o del tuber cinereum, por una lesión que respeta la integridad anatómica de la glándula pituitaria. El concepto actual de síntomas ligados a una distorsión anatómica restringida al infundíbulo y al tuber cinereum incluye la disfunción de los núcleos hipotalámicos arcuato, porción caudal del ventromedial, periventricular y complejo tubero-mamilar, así como los dos principales tractos hipotálamo-hipofisarios, el supraóptico-hipofisario y el tubero-hipofisario. Estos núcleos y vías están implicados de forma crucial en las siguientes funciones: 1) función de órganos sexuales y reproducción; 2) sensación de hambre, comportamiento alimenticio y metabolismo energético; 3) homeostasis del agua corporal 4) regulación del ciclo vigilia-sueño y 5) control neuroendocrinológico de la hipófisis anterior. [Le Gros 1938, Carmel 1980, Swaab 2004, Braunstein 2011, Dudás 2013a] (**Figura 7**).

2.3- *La eminencia media:*

La eminencia media (EM), localizada en el centro del *tuber cinereum*, es el nexo funcional entre el hipotálamo y la adenohipófisis, así como el lugar del hipotálamo de donde se originan los vasos portales. Cuenta con una rica irrigación vascular procedente de la arteria hipofisaria superior. Esta se distribuye en numerosas ramas pequeñas que forman circuitos capilares. A su vez estos circuitos se extienden formando anastomosis y desembocan en los sinusoides, unas estructuras que se convierten en las venas portales hipofisarias. En estos cortos circuitos el flujo sanguíneo presenta una dirección predominantemente hipotálamo- hipofisaria. Este plexo sirve como medio para aumentar la superficie vascular. Además los vasos presentan fenestraciones, lo que permite la difusión de los factores de liberación peptídicos hacia

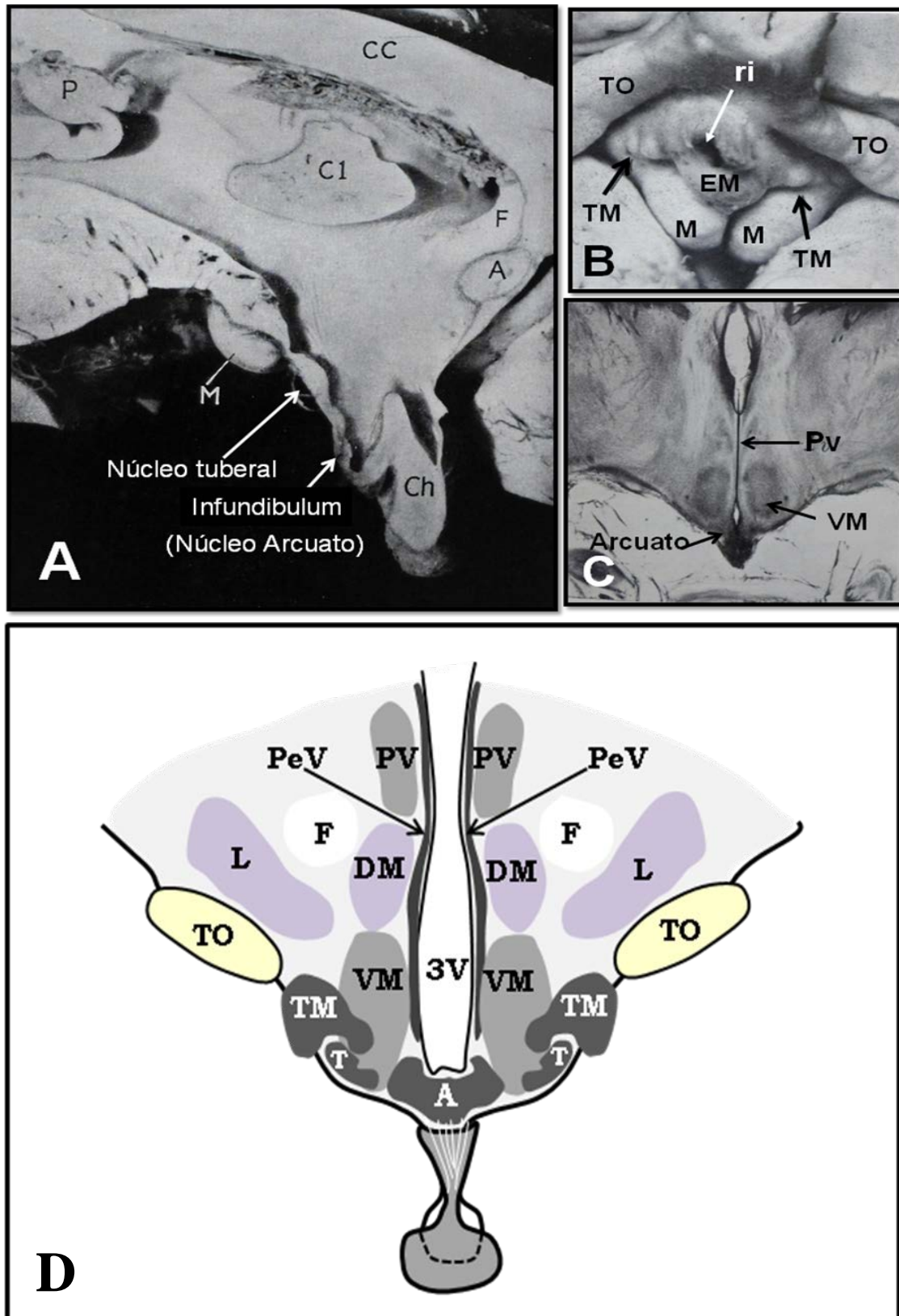


Figura 7: Anatomía normal de los núcleos hipotalámicos y estructuras adyacentes. **A:** Corte sagital; **B:** visión basal; **C:** corte transversal (Clarke 1938); **D:** en un corte transversal. **A:** núcleo arcuato; **DM:** núcleo dorsomedial; **F:** fornix; **L:** núcleo lateral; **T:** núcleo tuberal; **TM:** complejo tubero-mamilar; **TO:** tracto óptico; **PeV:** núcleo periventricular; **PV:** núcleo paraventricular; **VM:** núcleo ventromedial; **3V:** tercer ventrículo.

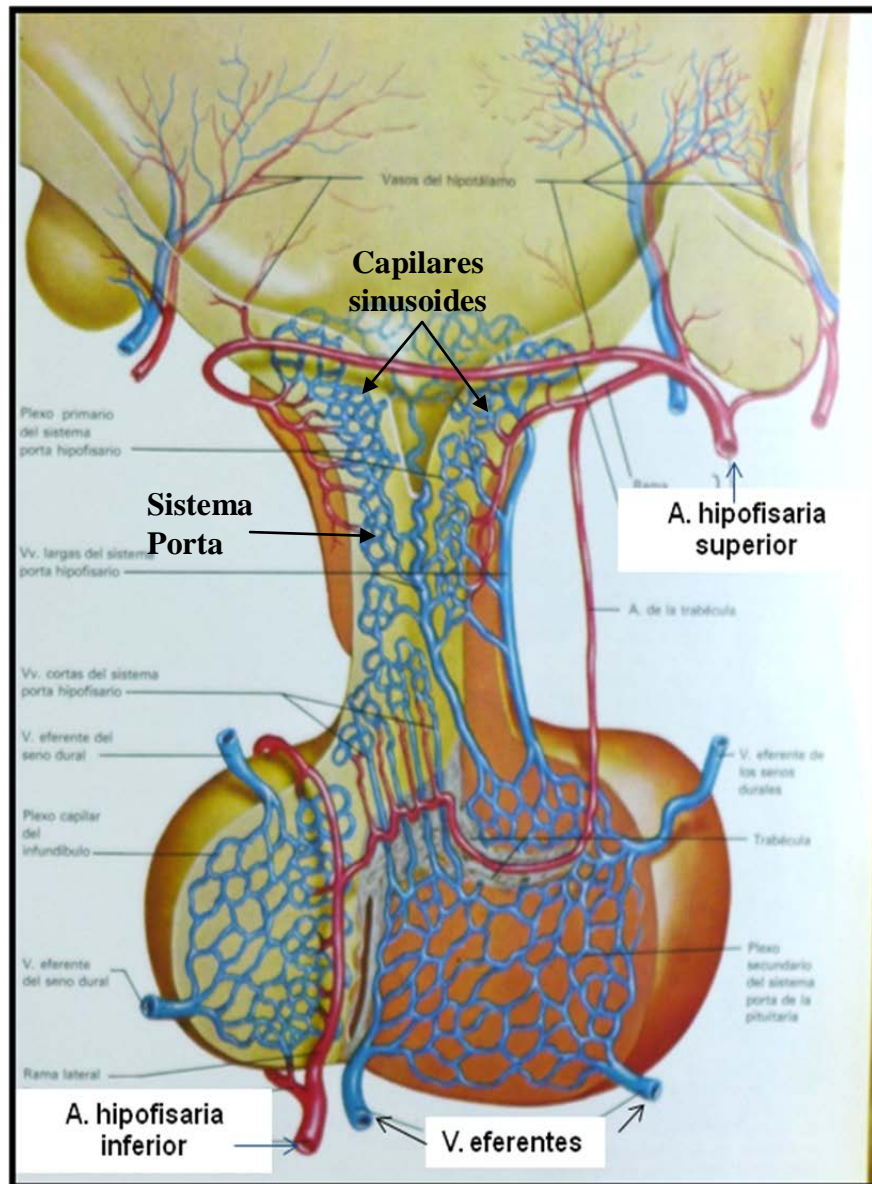


Figura 8: El sistema portal hipofisario. A: arteria; Vv: venas. Tomado de F. H. Netter, Sistema endocrino y enfermedades metabólicas.

su lugar de acción en la adenohipófisis, sin que estos sufran una dilución sistémica importante. Este sistema se conoce como el *sistema portal hipofisario* [Cone 2004, Melmed 2004] (Figura 8).

La **eminencia media** (Figura 9) se compone de tres partes: la capa más interna está formada por células ependimarias que constituyen el suelo del tercer ventrículo (STV). Estas células presentan unas uniones estrechas que forman una barrera entre sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). En esta zona interna se encuentran además los axones de las neuronas magnocelulares de los núcleos

supraópticos y paraventriculares que se proyectan a la neurohipófisis, y los de las neuronas hipofisotrópicas que liberan sus neuropéptidos a nivel de la capa media de la EM. La capa endimaria contiene unas células especializadas llamadas tanicitos que envían proyecciones hacia las demás capas de la eminencia media. En los laterales de la EM los tanicitos presentan uniones estrechas que impiden la retrodifusión de los factores de liberación hacia la zona basal del hipotálamo. Además, algunos de estos tanicitos rodean los axones de las neuronas productoras de LHRH, pero son capaces de retraerse, dejándolas al descubierto según el periodo del ciclo. La zona externa representa el punto de liberación al sistema porta de los factores hipotalámicos que regulan la función hipofisaria [Cone 2004] (Figura 9).

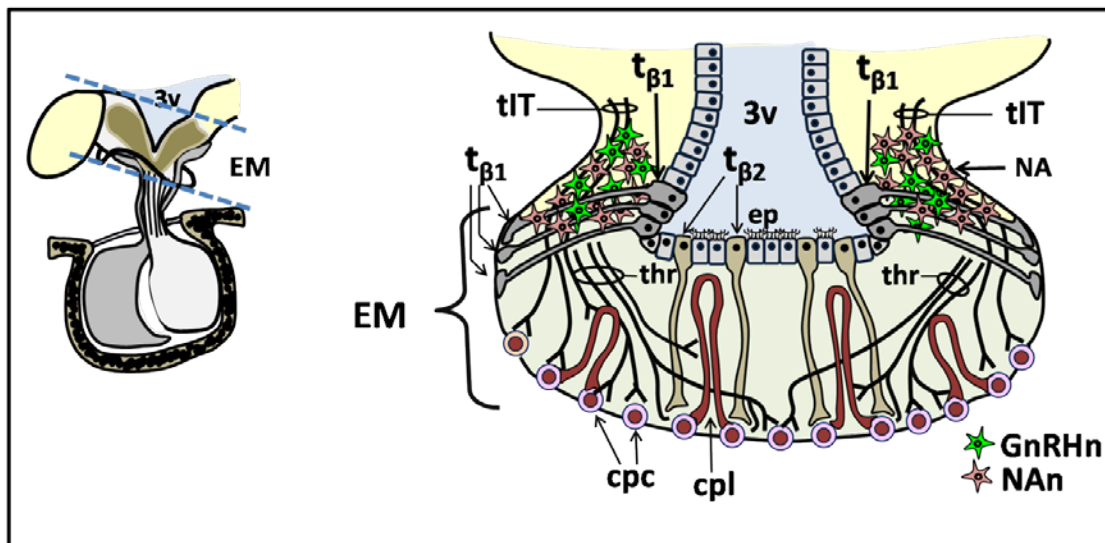


Figura 9: La eminencia media (vista coronal a través del recesso infundibular del tercer ventrículo). **cpc:** bucles cortos de capilares fenestrados; **cpl:** bucles largos de capilares fenestrados; **EM:** eminencia media; **ep:** límite endimial del suelo del 3v (ciliado); **GnRHn:** neuronas secretoras de GnRH; **NA:** núcleo Arcuato; **NAn:** neuronas del núcleo Arcuato; **thr:** tractos terminales de neuronas productoras de hormonas reguladoras; **tβ1:** tanicitos beta 1; **tβ2:** tanicitos beta 2; **tIT:** tracto tuberoinfundibular; **3V:** tercer ventrículo. Modificado de [Castro-Dufourny 2014](#).

2.4- Funciones endocrinológicas de la hipófisis:

Galeno afirmó que la flema nasal se originaba en el cerebro y drenaba a través de la hipófisis [Kreier 2010]. Hoy en día se sabe que, junto al hipotálamo, la hipófisis orchestra la integridad estructural y la función de las glándulas endocrinas

como son el tiroides, las suprarrenales, y las gónadas, así como diversos tejidos diana como el cartílago y la mama. En la adenohipófisis existen cinco tipos distintos de células secretoras de hormonas: las **corticotropas** expresan péptidos tipo pro-opiomelanocortina (POMC), como la hormona corticotropa (ACTH); las células **somatotropas** expresan hormona de crecimiento (GH), las **tiotropas** una subunidad alfa común y la subunidad beta específica o tiotropina (TSH); las células **gonadotropas** expresan las subunidades alfa y beta de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH); por último las **lactotropas** expresan prolactina (PRL). Las células **mamosomatotropas** expresan a la vez PRL y GH. Cada tipo celular se encuentra bajo unos controles de señalización altamente específicos que regulan su respectiva expresión genética diferenciada [Melmed 2004].

La acción principal de la **ACTH** es mantener la estructura, tamaño y función de las glándulas suprarrenales. Induce la esteroidogénesis suprarrenal activando los receptores de ACTH presentes en la superficie de las células de la corteza suprarrenal. Estos corticoides periféricos son vitales para la respuesta al estrés.

La **TSH** actúa sobre el tiroides induciendo la síntesis y liberación de hormonas tiroideas y manteniendo la integridad de las células tróficas del tiroides.

Las hormonas **FSH y LH** tienen papeles distintos en el hombre y en la mujer. En la mujer, la LH estimula la maduración del oocito (ovulación) y la síntesis de esteroides ováricos. La FSH promueve la síntesis de estrógenos ováricos y el crecimiento de los folículos. En los hombres, la LH, mediante su receptor en las células de Leydig, estimula la síntesis de testosterona, mientras la FSH media en el desarrollo de la espermatogénesis.

La **PRL**, debido a su papel en la producción de leche durante la gestación y la lactancia, es esencial para la supervivencia humana. Otras funciones biológicas atribuidas a esta hormona incluyen efectos metabólicos y reproductivos. Además se ha demostrado que estimula la capacidad de respuesta inmunológica.

La **GH** actúa como mediadora en las funciones metabólicas y del crecimiento. El hígado contiene abundantes receptores de GH y algunos tejidos periféricos como son el músculo o la grasa, también lo hacen aunque en menor medida. La IGF1 (*insuline like growth factor 1*), un importante factor de crecimiento inducido por GH, es el

responsable de la mayoría de las acciones de esta hormona sobre el crecimiento. Cuando finaliza el periodo de crecimiento, la GH mantiene funciones metabólicas en el adulto (efecto anti-insulínico, con disminución de la utilización de glucosa, aumento de la lipólisis...). También es una hormona anabolizante, aumenta la retención urinaria de nitrógeno, disminuye de los niveles plasmáticos de urea y aumenta la masa muscular. Por último, esta hormona disminuye el depósito de grasa y favorece la movilización de la misma [[Melmed 2004](#)].

2.5- *Control neuroendocrino de la hipófisis por el hipotálamo:*

La función hipofisaria está regulada por tres elementos interrelacionados: los estímulos procedentes del hipotálamo, los efectos de retroalimentación de las hormonas circulantes, y las secreciones autocrinas y paracrinas de la propia hipófisis [[Cone 2004](#)].

El **control hipotalámico** está mediado por las hormonas adenohipofisotropas segregadas en el sistema portal y afectan directamente a los receptores de superficie de las células de la adenohipófisis. En las membranas, los receptores, unidos a proteína G, son altamente específicos de cada tipo de hormona hipotalámica y provocan la aparición de señales activadoras o inhibitoras que median la secreción y la transcripción del gen de la hormona hipofisaria correspondiente. El tallo hipofisario sirve de conexión anatómica y funcional de la hipófisis con el hipotálamo. La interrupción del mismo puede alterar el flujo hipofisio-portal e impedir el acceso de las hormonas hipotalámicas a las células de la adenohipófisis a la vez que interrumpe los tractos nerviosos supraóptico-hipofisario y tuberohipofisario que conducen la vasopresina y la oxitocina al lóbulo posterior. La preservación de la unidad hipotálamo-hipofisaria es fundamental para el control adenohipofisario de la función sexual y la fertilidad, el crecimiento lineal y de los órganos, la lactancia, la respuesta al estrés, la energía, el apetito, la regulación de la temperatura y, secundariamente, el metabolismo mineral e hidrocarbonado [[Melmed 2004](#), [Ben-Shlomo 2011](#)].

Las hormonas **periféricas**, secretadas por parte de los distintos órganos diana, participan en la regulación hipofisaria, principalmente por una retroalimentación negativa.

Las citocinas y los factores solubles de crecimiento **paracrin** **intra****hipofisarios** también actúan localmente para regular el desarrollo y la función de las células adyacentes [[Melmed 2004](#)].

El resultado global de estos tres mecanismos de regulación es la secreción pulsátil de las seis hormonas tróficas hipofisarias (ACTH, TSH, LH, FSH, GH, PRL) a través de los senos cavernosos, las venas cavernosas y, finalmente, la vena cava superior.

El complejo control de la **ACTH** tiene un papel fundamental en relación al mantenimiento de la función de la corteza suprarrenal y la homeostasis frente al estrés. El ritmo circadiano del ACTH se genera en el núcleo supraquiasmático, que estimula la secreción de CRH (hormona liberadora de corticotropina). A su vez estos ciclos están influenciados por los niveles de cortisol circulante. Lo que determina los ciclos no son la frecuencia de los pulsos sino su amplitud, que depende fundamentalmente de luz ambiental. El ejercicio intenso y el estrés (hemorragia, cirugía, estrés emocional, enfermedad aguda...) estimulan la producción de ACTH y por consiguiente de cortisol, desapareciendo los patrones de secreción diurna. En este estímulo, además de la CRH actúan las citocinas proinflamatorias.

La **TSH** se produce de forma pulsátil, pero, a diferencia de las demás hormonas hipofisarias, los pulsos presentan una amplitud tan baja y su semivida es tan prolongada que las variaciones en sus niveles periféricos son discretas. Su síntesis se ve estimulada por la TRH (hormona liberadora de tirotropina) de origen hipotalámico e inhibida por las hormonas tiroideas periféricas, la dopamina y el cortisol.

La secreción de **PRL** se encuentra bajo el control inhibitorio de la dopamina, que se produce fundamentalmente en las células infundíbulo-tuberales, así como por el sistema tubero-hipofisario del hipotálamo. A su vez, la PRL participa en un mecanismo de retroalimentación negativa.

La secreción de **GH** está mediada por múltiples factores. Durante el primer episodio de sueño de ondas lentas se producen los principales pulsos de secreción de GH, que representan el 70% de la secreción diaria de GH. También estimulan la secreción de GH el ejercicio, la hipoglucemia, el estrés, los traumatismos con shock hipovolémico y la sepsis. La malnutrición o el ayuno prolongado se asocian a aumento de

la amplitud y frecuencia de los pulsos de GH. En la depresión endógena se ha visto una disminución de esta hormona así como en la obesidad y en casos de hiperglucemia aguda. Se cree que la leptina influye sobre su secreción. Los neuropéptidos, neurotransmisores y opiáceos actúan modulando la síntesis de GHRH (growth hormone- releasing hormone) y el factor de liberación –inhibición de somatotropina. La integración de estos complejos efectos nerviosos es la que finalmente determina el patrón de secreción de GH. Los corticoides y las hormonas tiroideas suprimen su producción mientras los estrógenos y la testosterona la estimulan [Melmed 2004].

Mención especial merece el control de la hormona **LH** por su complejidad en la mujer. La LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone) o GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) de origen hipotalámico estimulan la secreción de LH por parte de la hipófisis. Su actividad se ve inhibida por la LH-IH (LH inhibiting hormone) y estimulada por la Kisspetina, péptido esencial para el inicio de la pubertad. En los primeros días del ciclo, los folículos son pequeños y producen pocos estrógenos, por lo que la retroalimentación es débil y permite el aumento de GnRH y por consiguiente de FSH y LH, hasta que la producción ovárica de estrógenos la inhiba, en la primera mitad del ciclo. Pero en la segunda mitad, niveles elevados de estrógenos estimulan la liberación de LH-RH produciendo el pico de LH y FSH, responsable de la ovulación. Esta discrepancia entre las respuestas a un mismo estímulo se debe a la presencia de dos tipos de receptores distintos a estrógenos. Los *receptores alfa*, que responden a bajos niveles de estrógenos e inhiben la actividad de las neuronas que contienen LH-RH, y los *receptores beta*, que están presentes en células de LH-RH distintas y responden a niveles elevados de estrógenos estimulando la actividad de dichas neuronas [Young 2012, Dudás 2013b]. Tras la ovulación, el cuerpo lúteo produce progesterona que ejerce de nuevo una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo. El cuerpo lúteo, en ausencia de embarazo, tiene una vida de 14 días, al final de la cual caen los niveles de progesterona, apareciendo la menstruación e iniciándose un nuevo ciclo. [Melmed 2004, Ben- Shlomo 2011]

3. *El craneofaringioma como modelo de lesión primaria infundíbulo-tuberal e hipotalámica:*

3.1- *Descripción de tumores epiteliales del conducto craneofaríngeo por Jakob Erdheim:*

En el año 1892, bajo la dirección de Joseph Babinski, Jacques Onanoff describió las características morfológicas e histológicas de un tumor epitelial de probable origen hipofisario que abarcaba el área del tercer ventrículo. Dicho tumor presentaba un aspecto similar al de ciertos tumores mandibulares de origen dental, los adamantinomas. Este fue el resultado anatomopatológico de la autopsia del caso que Babinski publicó en 1900 [Onanoff 1892, Babinski 1900] (**Figura 2**).

El caso presentado en 1901 por Fröhlich no sería intervenido quirúrgicamente hasta 6 años después por el cirujano vienés von Eiselsberg, pionero de la cirugía transnasal del área hipofisaria. La tumoración correspondía a un **craneofaringioma (CF)** (**Figura 3**) [von Eiselsberg 1910, Launois 1910, Ottenberg 1910, Pascual 2014a].

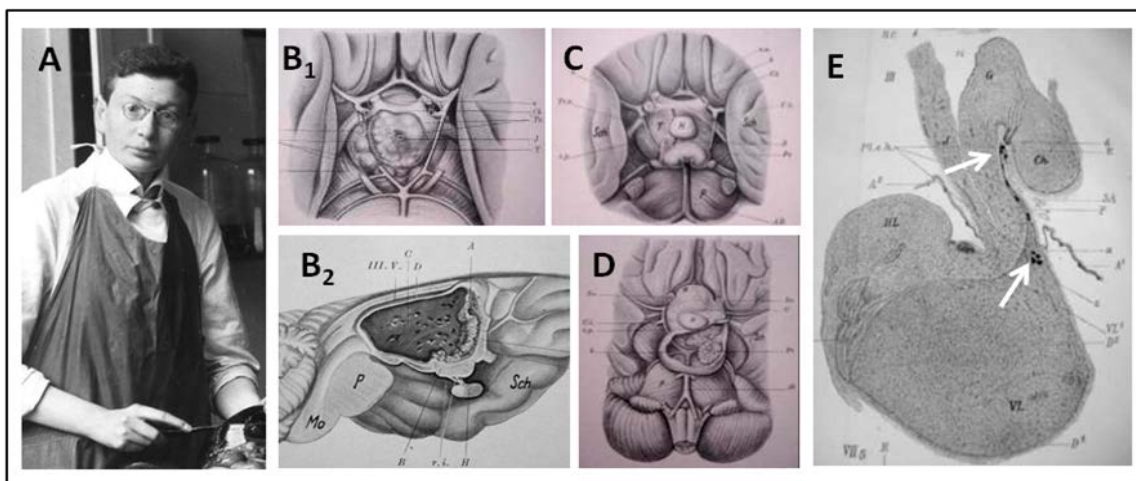


Figura 10: Descripción topográfica de los tumores del conducto hipofisario o craneofaringiomas infundíbulo-tuberales por Erdheim. **A:** Jakob Erdheim (1874-1937), patólogo austriaco, ante uno de sus estudios de autopsia cerebral (fotografía cortesía de Claudia Erdheim, sobrina nieta de Jakob Erdheim). **B1-B2:** Visión basal y sagital de un craneofaringioma intraventricular estricto del tipo papilar-escamoso. **C, D:** Ejemplos de otros craneofaringiomas infundíbulo-tuberales o del suelo del tercer ventrículo descritos en su monografía. **E:** Estudio de una hipófisis de un paciente adulto mostrando los nidos epiteliales, restos del conducto craneofaríngeo, a lo largo de la pars tuberalis (flechas blancas), que Erdheim considera las células originarias de los craneofaringiomas [Erdheim 1904, Pascual 2014a].

El reconocimiento patológico de los **craneofaringiomas** se produjo a principios del siglo XX por el patólogo vienés Jacob Erdheim (1874-1937) (**Figura 10**). En 1904, Jacob Erdheim describió y agrupó bajo el término de “*Hypophysengangsgeschwülste*” o “tumores del conducto hipofisario” un conjunto heterogéneo de tumores sólido-quísticos de naturaleza epitelial que se desarrollaban en las regiones selar, paraselar e infundíbulo-tuberal de la base del cerebro. Previamente, debido a la enorme heterogeneidad morfológica e histológica que mostraban estos tumores, estas lesiones habían sido mencionadas bajo una gran variedad de términos, tales como *carcinomas hipofisarios*, *cistosarcomas hipofisarios*, *adamantinomas pituitarios*, *papilomas quísticos del infundíbulo o tumores teratoides de la base cerebral* [Pascual 2014 premio ob 1, Babinski 1900]. Esta variedad de términos había contribuido a una creciente confusión entre los patólogos para establecer el diagnóstico y el pronóstico de este tipo de lesiones. En muchos casos, al observarse una infiltración tumoral del tejido nervioso de la base cerebral, se asumió, hasta que Erdheim describiera su origen, que estas lesiones mostraban una conducta biológica maligna. [Pascual 2014 premio ob 1, prieto 2012, pascual 2011]

3.2- Bases embriológicas de afectación del complejo hipotálamo-hipofisario por craneofaringiomas:

Jakob Erdheim basó su teoría embriológica del origen de los CFs en restos epiteliales del conducto hipofisario en los trabajos de Rathke (1793-1860) y Von Mihalkovics, quienes ya en el siglo XIX habían descrito las **fases embriológicas** de la formación de la glándula hipofisaria. Esta glándula es el resultado de la unión de una invaginación ectodérmica del techo del estomodeo primitivo, la bolsa de Rathke, y una evaginación caudal del tubo neural, la vesícula diencefálica [Rathke 1838, Mihalkovich 1875, Pascual 2014a] (**Figura 11**). La migración dorsal de la bolsa de Rathke se produce a partir de la cuarta semana del desarrollo embrionario, siguiendo el trayecto creado por un conducto de células epiteliales, el *conducto craneofaríngeo*. Este conducto involuciona y desaparece tras el plegamiento y rotación dorsal de la bolsa de Rathke durante su fusión con la evaginación caudal del infundíbulo diencefálico. La proliferación celular de las paredes de la bolsa de Rathke obliteran rápidamente su cavidad y dan lugar a la formación de una masa de células glandulares que, abrazando la

evaginación de tejido neural del suelo diencefálico, constituyen el lóbulo anterior de la hipófisis. La pars tuberalis de la glándula hipofisaria la formaría una delgada lámina o “lengua” de tejido glandular que va a extenderse cranealmente para rodear el tallo pituitario, alrededor de su superficie anterolateral, cubriendo también la superficie externa del infundíbulo y del tuber cinereum [Pascual 2014a] .

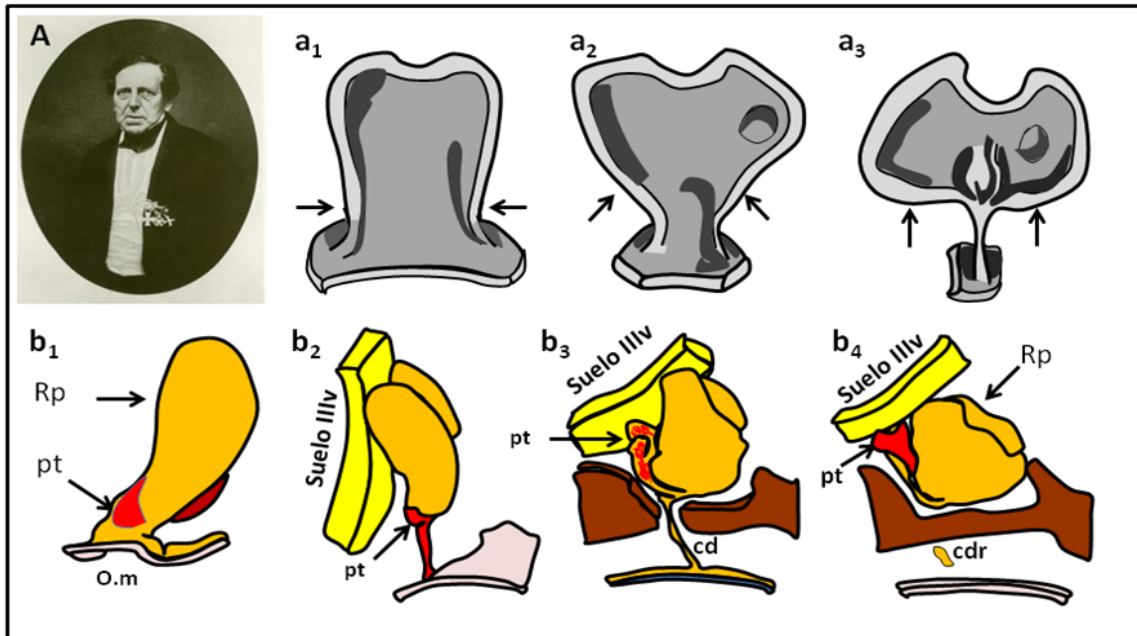


Figura 11 Bases embriológicas del desarrollo de craneofaringiomas infundíbulo-tuberales.

A: Martin Heinrich Rathke (1793-1860) anatomista alemán que describió por primera vez las fases embriológicas del desarrollo de la glándula hipofisaria. **a1-a3:** Estadios precoces del desarrollo de la bolsa de Rathke que se forma a partir de una evaginación del estomodeo primitivo revestida de células epiteliales cúbicas. Dos engrosamientos en la porción basal de la bolsa (flechas negras), adyacentes al conducto craneofaríngeo, dan lugar a la pars tuberalis de la glándula pituitaria. **b1-b4:** Proceso de migración de células epiteliales del conducto craneofaríngeo durante la formación de la glándula pituitaria. La porción basal de la bolsa de Rathke que va a corresponder a la pars tuberalis (pt) sufre un proceso de migración craneal y anterior contactando y cubriendo la superficie inferior del suelo diencefálico (área infundíbulo-tuberal). En este proceso, células epiteliales que quedan adheridas a la porción inferior de la bolsa de Rathke pueden quedar introducidas en el interior del tejido nervioso del suelo del tercer ventrículo, en una posición subpial [Von Mihalkovicks, 1875]. **Cd:** conducto craneofaríngeo; **cdr:** conducto craneofaríngeo residual; **Pt:** pars tuberalis; **Rp:** bolsa de Rathke.

Erdheim había estudiado histológicamente la pars tuberalis de numerosas hipófisis de pacientes adultos. En muchos de estos pacientes había encontrado acúmulos o “nidos” de células epiteliales escamosas a lo largo de la pars tuberalis. Estos nidos se concentraban especialmente en dos áreas: 1) en la unión del tallo pituitario con la superficie superior de la glándula hipofisaria, justo en el segmento del tallo adyacente al borde del diafragma selar; y 2) en el área más superior de la pars tuberalis, la que cubre el infundíbulo y el tuber cinereum (**Figura 10E**). Estos nidos de células epiteliales

escamosas ya habían sido descritos por Luschka en 1860, aunque este autor no supo atribuirles ningún significado claro. Erdheim consideró que la aparición de nidos de células epiteliales escamosas podía explicarse considerando el origen embriológico de la pars tuberalis, que procedía de la región inferior de la bolsa de Rathke en contacto con el conducto craneofaríngeo, precisamente el área de dicha bolsa que rotaba dorsalmente para entrar en contacto con el infundíbulo y la base del tercer ventrículo. Con la rotación dorsal de la bolsa de Rathke algunas células del conducto craneofaríngeo podrían migrar junto con la bolsa y quedar incluidas en el interior de la pars tuberalis sin haber sufrido involución. [Erdheim 1904, Pascual 2014a]

Erdheim dedujo que el origen de los nidos epiteliales a partir de “restos” del conducto craneofaríngeo no involucionado podía relacionarse directamente con el desarrollo de neoplasias epiteliales en el área infundíbulo-tuberal, pues la distribución de los restos epiteliales a lo largo de la pars tuberalis coincidía perfectamente con la distribución de localizaciones de estos tumores. La frecuente invasión del tercer ventrículo y de las estructuras diencefálicas que lo rodean por parte de estas lesiones podía explicarse observando la posición subpial de restos epiteliales del conducto craneofaríngeo, justo a nivel de la unión del quiasma óptico y la pared anterior del receso infundibular. El crecimiento de estas células “rompería” el suelo del tercer ventrículo conduciendo a su invasión y progresiva ocupación por la masa tumoral. [Mott 1899, Erdheim 1904, Pascual 2014a]

3.3- Clasificaciones topográficas de los craneofaringiomas y estrategias de abordaje quirúrgico:

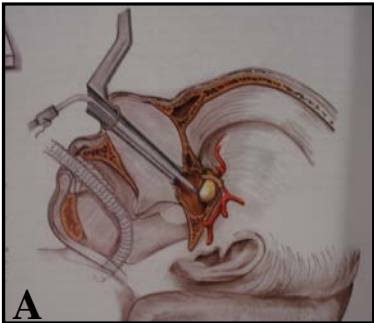
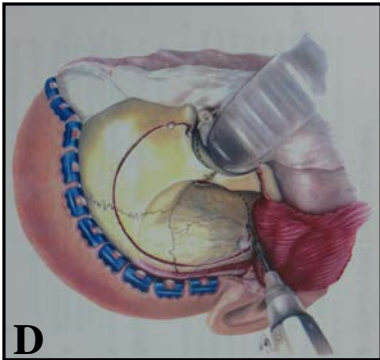
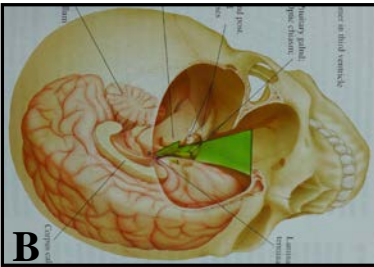
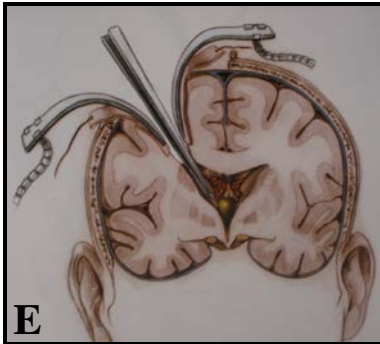
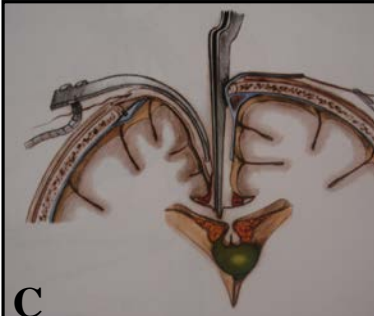
La descripción inicial del tumor de Erdheim (término posteriormente sustituido en la literatura anglosajona por el de *craneofaringioma*), corresponde a una lesión con una localización principalmente a nivel del infundíbulo o de la región infundíbulo-tuberal, con extensión ulterior hacia el tercer ventrículo y hacia el área interpeduncular de la cisterna supraselar. Sin embargo, en numerosos textos actuales, esta lesión se define como “supraselar” e incluso “selar”, sin especificar el espectro de topografías y la enorme diversidad de tipos morfológicos que pueden observarse. Se requiere una descripción precisa de la topografía de cada craneofaringioma y de la expresión funcional de las distorsiones anatómicas causadas por el tumor en cada

paciente para poder estimar el riesgo quirúrgico de la resección así como el abordaje y grado de extirpación más apropiado. [Pascual 2014a]

En el año 1905 Harvey Cushing introdujo el primer equipo de **rayos X** en la práctica clínica del Hospital Johns Hopkins en Baltimore [Fulton 1946]. Hasta ese momento, la mayoría de las tumoraciones cerebrales se sospechaban por los síntomas y signos de hipertensión intracraneal, pero estos síntomas tan inespecíficos impedían en muchos casos asignar una localización concreta a la lesión cerebral, forzando la realización de craneotomías exploratorias fallidas, sobre todo en la región suboccipital y temporal. La identificación mediante los rayos X de alteraciones óseas del contorno de la silla turca en pacientes con síntomas clínicos sugestivos de una tumoración hipofisaria marcó un hito en el diagnóstico topográfico [Cushing, 1914, Hirsch 1959], e impulsó el desarrollo de la cirugía de la glándula pituitaria.

Paradójicamente, el uso generalizado de los rayos X y la identificación de alteraciones óseas en la silla turca y de las calcificaciones en la región supraselar obstaculizó la exactitud del diagnóstico topográfico de los craneofaringiomas. [Pascual 2010] El abordaje por *vía transesfenoidal* (**Figura 12**) de estas lesiones era, en muchas ocasiones, impracticable, dada la posición supraselar de la lesión, por encima de la glándula hipofisaria y del diafragma selar, estructuras que obstaculizaban su resección. Por otro lado, los craneofaringiomas mostraban con frecuencia una fuerte adherencia a las estructuras vasculares de la base craneal y al suelo del tercer ventrículo, cuya disección resultaba imposible a principios del siglo XX. Además, muchos craneofaringiomas sólidos de pacientes adultos no presentaban calcificaciones y se desarrollaban en una posición intraventricular, no pudiendo diagnosticarse mediante radiografías simples de cráneo [Cohen-Gadol 2007]. Estas fueron las razones que llevaron a Harvey Cushing a desechar el abordaje transesfenoidal y comenzar a utilizar el abordaje transcraneal por *vía subfrontal* (**Figura 12**) para tratar de realizar una extirpación completa de la tumoración [Cohen-Gadol 2005]

En 1918 George Heuer y Walter Dandy, neurocirujanos del hospital Johns Hopkins en Baltimore, introdujeron el *abordaje fronto-temporal o pterional* al quiasma óptico como método de visualización óptima de las lesiones tumorales que afectaban el área selar y supraselar (**Figura 12**) [Heuer 1920]. Con este abordaje el quiasma óptico se consolidó como estructura nerviosa de referencia para definir la posición de los CFs,

Figura	Descripción	Figura	Descripción
	<p>Transesfenoidal</p> <p>Abordaje a través de la cavidad nasal, con apertura del seno y del suelo de la silla turca</p>		<p>Frontotemporal o Pterional</p> <p>Craneotomía centrada en el pterion (conjunción de los huesos frontal temporal y esfenoides parietal). Disección de la cisura de Silvio, con exposición de la base craneal anterior y media</p>
	<p>Subfrontal o Frontal</p> <p>Craneotomía frontal, retracción del lóbulo frontal de la base craneal anterior, con acceso a la zona quiasmática</p>		<p>Transcortical</p> <p>Craneotomía de convexidad con corticectomía y disección de la sustancia blanca hasta llegar al ventrículo lateral</p>
	<p>Transventricular transcalloso</p> <p>Craneotomía parasagital con acceso entre ambos hemisferios. Acceso al ventrículo lateral mediante callosotomía parcial</p>	<p>Figura 12: Principales vías de abordaje quirúrgico utilizados en el tratamiento de los craneofaringiomas. Imágenes tomadas de: A, C y E: Merrem G, Neurosurgical operations; B y D Sekhar LN, Atlas of neurosurgical procedures.</p>	

al ser este par craneal el más fácilmente reconocible y el que debía respetarse anatómicamente durante la disección de la tumoración. De este modo, los craneofaringiomas comenzaron a clasificarse en tres grandes tipos: **prequiasmáticos**, **subquiasmáticos** y **retroquiasmáticos**. Sin embargo esta primera clasificación no era fiel, en las mayorías de los casos, al punto de origen de los tumores, y no resolvía el problema del acceso quirúrgico. La gran adherencia de los craneofaringiomas retroquiasmáticos a la región infundíbulo-tuberal era la causa de las graves lesiones iatrogénicas e isquémicas del hipotálamo por las que fallecían muchos pacientes en el postoperatorio inmediato. Esta fue la razón por la que Harvey Cushing aplicó la táctica de seccionar uno de los nervios ópticos, aquel con menor visión funcional útil, para lograr un acceso libre al área infundíbulo-tuberal en las situaciones en las que el tumor se encontraba oculto tras un quiasma prefijado [Cushing 1930] pero nunca obtuvo resultados suficientemente satisfactorios en sus intervenciones de craneofaringiomas.

La técnica de sección del nervio óptico de Cushing fue aprendida y aplicada por el neurocirujano británico Norman Dott, quien en 1938 publicó su experiencia de extirpación radical de cuatro craneofaringiomas hipotálamicos con ocupación del tercer ventrículo, observando un excelente pronóstico en tres de ellos, a pesar de la carencia de corticoides en aquel momento [Dott 1938]. Diversos autores como Percival Bailey⁴⁸, neurocirujano y neuropatólogo del equipo de Harvey Cushing, Max Peet y Edgar A. Kahn en la Universidad de Michigan o Douglas Northfield en el Royal Hospital de Londres comprendieron, en la era previa a la introducción del microscopio quirúrgico y la terapia hormonal sustitutiva, que la mayor dificultad del tratamiento quirúrgico de los craneofaringiomas era la localización intrínseca de la lesión dentro del hipotálamo [Bailey 1933, Dandy 1933, Kahn 1955, Northfield 1957, 1973]. La confirmación directa de la extensión diencefálica del tumor en las autopsias de pacientes fallecidos tras intervenciones fallidas hizo que todos estos autores consideraran la región infundíbulo-tuberal o hipotalámica como una localización primaria de muchos craneofaringiomas, tal y como había establecido Erdheim. Sin embargo, prevaleció el concepto de localización *selar* y *supraselar* de los craneofaringiomas, basada en los signos de la radiología simple de cráneo, y fue éste el concepto que se transmitió a las siguientes generaciones.

En 1918 Walter Dandy desarrolló una nueva técnica diagnóstica que revolucionó las posibilidades de localización topográfica de los tumores cerebrales y

particularmente de aquellas lesiones que, como los craneofaringiomas, afectaban el tercer ventrículo: la ventriculografía gaseosa o **neumoencefalografía** [Dandy 1918, 1933]. Esta técnica permitió la delineación exacta de la morfología de los ventrículos cerebrales y la visualización de su ocupación por masas de cualquier etiología. A partir de 1920 Cushing comenzó a utilizar la ventriculografía de forma rutinaria para el diagnóstico de lesiones intraventriculares que requerían un abordaje transcortical transventricular o transcalloso. Así fue capaz de tratar varios craneofaringiomas localizados de forma mayoritaria o exclusiva en el interior del tercer ventrículo [Cohen 2009]. Desafortunadamente, la resección de la porción inferior del tumor, fuertemente adherida al suelo del tercer ventrículo, era seguida de la muerte del paciente cuando se utilizaba la vía **transcortical transforaminal**. Esto supuso para Cushing una fuente de perplejidad y desánimo y fue una de las razones que determinaron su descripción de los craneofaringiomas como “un problema desconcertante” para el neurocirujano [Cushing 1932b].

Jefferson fue el primer neurocirujano que de forma explícita diferenció entre el raro grupo de craneofaringiomas con una **localización estricta** en el tercer ventrículo y el grupo mayoritario de estos tumores que se expanden parcialmente dentro del tercer ventrículo y parcialmente dentro de la cisterna supraselar [Jefferson 1939]. Por su parte, Hugh Cairns reconoció el origen hipotalámico de la sintomatología de pacientes con craneofaringiomas de crecimiento intraventricular [Cairns 1952]. La siguiente generación de neurocirujanos británicos encabezada por Douglas Northfield en Londres y Joe Pennybacker fue la que más contribuyó a reforzar el concepto de topografía hipotalámica o tuberal de un gran porcentaje de craneofaringiomas, especialmente en la edad adulta [Northfield 1957, 1973, Williams 1954].

En las décadas de los años 60 y 70, previamente a la introducción de la tomografía axial computerizada para el diagnóstico de lesiones intracraneales, diversos autores franceses aportaron interesantes conceptos teóricos sobre las posibles relaciones topográficas que podían producirse entre los craneofaringiomas los límites anatómicos del tercer ventrículo [Pascual 2008]. Jacques Rougerie y Bernard Pertuiset (1920-2000), diferenciaron dos tipos fundamentales de tumores: **prequiasmáticos y retroquiasmáticos** (Figura 13). La mayoría de los craneofaringiomas retroquiasmáticos correspondía a lesiones de localización **pseudointraventricular**, término introducido por Pertuiset, que es aquella en que una masa tumoral originada

por debajo del tercer ventrículo ha ido comprimiendo e invaginando progresivamente el suelo del tercer ventrículo hasta obliterar la cavidad del mismo y ocupar este espacio pero manteniendo la integridad del suelo del tercer ventrículo, que permanece adherido a la cúpula del tumor (**Figura 13**) [Pertuiset 1962, 1975]. En esta situación topográfica el área superior de la tumoración estaría separada del líquido cefalorraquídeo que rellena la cavidad del ventrículo por una delgada lámina de tejido nervioso correspondiente a núcleos hipotalámicos, por lo que un abordaje transcortical transventricular a la lesión o a través de la lámina terminalis atravesaría el suelo del tercer ventrículo y podría causar un daño hipotalámico irreversible. Los craneofaringiomas verdaderamente intraventriculares eran, según ambos autores, lesiones sumamente raras.

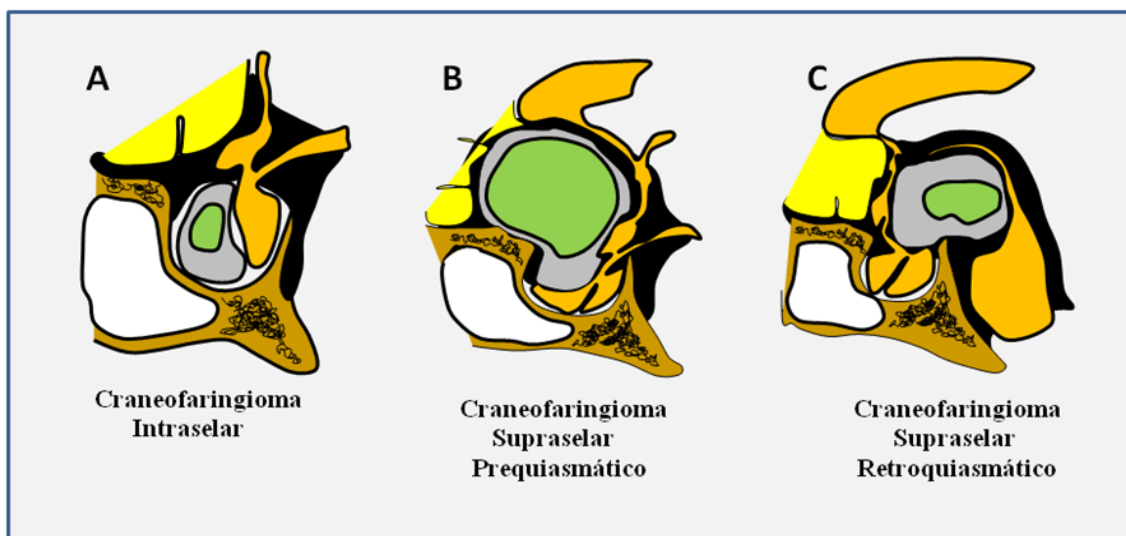


Figura 13: Clasificación topográfica de craneofaringiomas en el eje horizontal utilizada por Rougerie y Pertuiset

En un trabajo una década posterior al de Pertuiset, Van den Bergh defendió, al igual que William Sweet en Boston, que el tejido neural que rodeaba la superficie de los craneofaringiomas del tercer ventrículo correspondía en realidad a una lámina de tejido gliótico no funcional, que podía atravesarse o disecarse sin causar secuelas hipotalámicas.[van de Bergh 1970] Gaza Yasargil verificó la existencia de una lámina de tejido del suelo del tercer ventrículo sobre el polo superior del tumor, junto a los agujeros de Monro, un tejido que atravesó sin mortalidad significativa en 6 de los 31 craneofaringiomas extra-intraventriculares que intervino por vía combinada, pterional y transcallosa. [Yasargil 1996]. Sin embargo la discusión acerca de la integridad funcional

de los restos del suelo del tercer ventrículo se ha mantenido vigente hasta la actualidad [Pascual 2014a].

Por último, en 2004, Pascual distinguió, entre los CFs intraventriculares (IV), cuatro variantes: los *estrictamente IV*, los *pseudo IV* (como definió Pertuisset), los *no estrictamente IV o infundíbulo-tuberales* y los *secundariamente IV*. En los dos últimos casos, el suelo del tercer ventrículo (STV) se ve destruido o remplazado, ya sea, en el primer caso, por un crecimiento inicial a ese nivel, ya sea, en el último caso, por un crecimiento desde la región supraselar que en su desarrollo provoca una brecha el dicho suelo [Pascual 2004, 2011] Esta clasificación, validada por otros autores posteriormente [Qi 2011, Pan 2011, Steno 2013, Gu 2014] refleja el distinto grado de afectación del STV y por tanto de los núcleos hipotalámicos que se hallan en él y ayuda a determinar el tipo de abordaje que mejor se adapta a cada situación.

En conclusión, al principio del siglo XX se disponía de escasos medios para diagnosticar la topografía de los tumores intracraneales. El desconocimiento de la localización exacta del tumor y de la afectación del hipotálamo conllevaba una alta morbi-mortalidad quirúrgica. Sin embargo la semiología se recogía de forma sistemática en cada caso. El análisis de los síntomas descritos en la literatura de aquella época, junto con las descripciones postmortem permite, al combinarlos con los conocimientos actuales, redefinir los niveles de lesión a lo largo del eje hipotálamo-hipofisario y su sintomatología característica. Esta clasificación puede ser de gran utilidad en la planificación del tratamiento quirúrgico de los CFs.

Objetivos

- 1. Descripción de la cohorte histórica de craneofaringiomas de la literatura científica francesa (1705-1973). Análisis de datos demográficos, clínicos y de distribución de los síndromes hipofisario, infundíbulo-tuberal e hipotalámico en dicha cohorte.**
- 2. Análisis de la correlación entre los diversos síntomas y síndromes clínicos, así como las características epidemiológicas, topográficas y patológicas de los craneofaringiomas de la cohorte francesa.**
- 3. Análisis del síndrome infundíbulo-tuberal causado por los craneofaringiomas, basado en los conocimientos fisiopatológicos actuales de la regulación neuroendocrina hipotálamo-hipofisaria.**
- 4. Análisis de la planificación del tipo de abordaje, grado de resección y pronóstico quirúrgicos según la topografía y características patológicas del craneofaringioma.**

Material y Métodos

“Hay que estudiar mucho para saber poco.”

Montesquieu (1689-1755)

1. Generación de la base de datos y criterios de selección de los casos clínicos:

Se realizó una cuidadosa búsqueda de los casos de craneofaringiomas (CFs) bien descritos en la literatura médica francesa entre los años 1700 y 1965. Esta búsqueda incluyó tanto los casos presentados en grandes series de pacientes, como aquellos casos individuales descritos en revistas médicas oficiales francesas así como en textos especializados y monografías relacionadas con el campo de la Neurología, Neurocirugía, Patología, Oftalmología y Radiología escritos en francés y publicados durante los tres siglos precedentes a la introducción en la práctica clínica de la tomografía computerizada (TC) como método diagnóstico. La búsqueda inicial incluyó artículos obtenidos en las bases de datos de Pubmed, Medline y Scopus tras introducir las palabras clave “craniopharyngioma” y “craniopharyngiome”. Los artículos enfocados tanto a la clínica de los craneofaringiomas, a su tratamiento quirúrgico como a las características patológicas del tumor fueron seleccionados. La bibliografía de los artículos y monografías seleccionados fue investigada minuciosamente con el fin de hallar referencias más antiguas no incluidas en las bases de datos anteriormente mencionadas. Este mismo proceso de búsqueda fue repetido en los textos más antiguos. Los artículos y monografías de interés seleccionados tras la búsqueda fueron obtenidos de las siguientes bibliotecas médicas: The National Library of Medicine, NIH, Bethesda, MD, USA; The Francis Countway Library, Harvard School of Medicine, Boston, MA, USA; The Tompkins McCaw Library, Medical College Virginia, Richmond, VA, USA; The New York Academy of Medicine Library, New York, NY, USA; The Harvey Cushing/John Hay Whitney Medical Library, Yale University, New Haven, CT, USA; The Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA; The British Library, London, UK; la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y las Bibliotecas de los Hospitales Universitarios de La Paz, Ramón y Cajal y Gregorio Marañón, en Madrid.

La base de datos de la cual los casos del presente estudio fueron obtenidos incluía 780 CFs descritos en revistas oficiales y textos médicos en todo el mundo entre

Tabla 1: Diferencias clínicas y patológicas macroscópicas entre macroadenoma y craneofaringiomas.

[Erdheim 1904, Haddad 1991, Crotty 1995, Wakai 1995, Sartoretti- Scheffer 1997, Bunin 1998, Pascual 2004, 2011, 2013, 2014d, Osborn 2006, Rennert 2007, Choi 2007, Greenberg 2010, Qi 2011, Prieto 2012]

	Macroadenoma	Craneofaringioma adamantinomatoso	Craneofaringioma escamoso-papilar
Edad	Adultos 20-50 a Sólo 2-5% en < 18 a	50% < 18 y 50% adultos 30-60y	Adultos 40-60a
Origen de la masa	Adenohipofisis	A lo largo del tallo pituitario	Infundíbulo y STV
Topografía principal	Silla Turca	Supraselar 75% Extensión Intraselar 20%	Infundíbulo y 3V
Invasión del tercer ventrículo	Poco frecuente	En 50%	En > 90%
Diafragma selar por encima de lesión	Habitual	Sólo en CFs infradiafragmáticos	Nunca
Síntomas de HTIC	Poco frecuente	Habitual	Frecuente
Alteraciones endocrinológicas	Común (65% secreción activa)	Frecuente	Inusual
Alteraciones hipotalámicas	Poco frecuentes	Posible	Frecuente
Afectación mental	Excepcional	Poco frecuente	Frecuente (40-50%)
Tamaño del Tumor	1-4 cm al diagnóstico	3-6 cm al diagnóstico	2-3 cm al diagnóstico
Forma del Tumor	Ovoide liso o “muñeco de nieve”	Multilobulado o elíptico en 85%	Redondo o esférico en 85%
Consistencia	Sólido puro en 85%	Multilocular Sólido-quístico en 80%	Quiste Unilocular (50%) o Sólido puro(50%)
Degeneración quística	En 20%	En > 90%	En quistes uniloculares
Contenido hemorrágico	En 10-18 %	Frecuente	Excepcional
Calcificaciones	Excepcional (1-2%)	En 90% de los niños y en 40% de los Adultos	Excepcional
Adherencia	Poco frecuente	Adherido a quiasma, vasos del tallo y STV	Habitualmente adherido al infundibulum

los años 1705 y 1965. Todos estos casos aportaban hallazgos quirúrgicos, neuroradiológicos y/o necrópsicos confirmando el diagnóstico de craneofaringioma. Los criterios de selección para incluir un caso en la cohorte de CFs finalmente analizada fueron:

- 1) Los casos habían sido descritos en lengua francesa.
- 2) El diagnóstico de CF había sido comprobado anatomopatológicamente o quirúrgicamente.
- 3) Para los casos más antiguos en los que no se disponía de una comprobación anatomopatológica de la lesión, se consideraron las características macroscópicas del tumor que correspondían sin duda a las de un CF (tumor epitelial solido-quístico, multilobular supraselar o del tercer ventrículo con una consistencia dura y calcificaciones con líquido amarillento o marronáceo, conteniendo partículas de colesterol) (**Tabla 1**).

Siguiendo estos criterios, 127 CFs descritos en la literatura médica francesa entre 1705 y 1973 fueron finalmente seleccionados e incluidos en el análisis.

2. Criterios de selección de las variables analizadas en el estudio:

La **Tabla 2** de los resultados presenta los datos correspondientes a las variables epidemiológicas y clínicas seleccionadas y analizadas para los 127 CFs incluidos en el estudio. Las principales variables consideradas para cada caso fueron: sexo y edad, los síntomas del paciente, la presencia de hidrocefalia, el tiempo de evolución hasta el diagnóstico, las características del tumor (tamaño, forma y tipo histológico) y el método diagnóstico empleado.

La **Tabla 3** presenta la clasificación de los síntomas en las tres grandes categorías en función de la principal estructura anatómica involucrada: 1) la glándula hipofisaria, 2) el infundíbulo y suelo del tercer ventrículo; 3) el hipotálamo. Además se recoge las principales estructuras anatómicas implicadas en cada caso y la topografía del tumor.

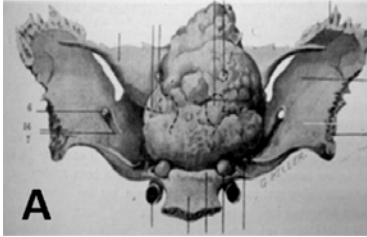
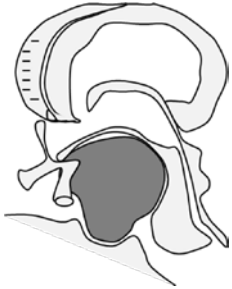

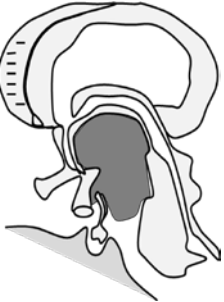
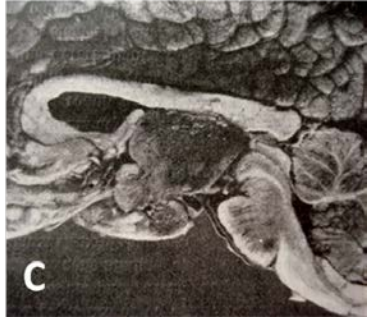
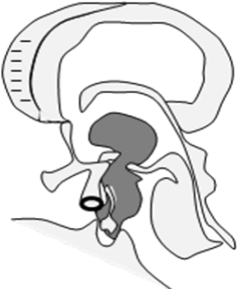

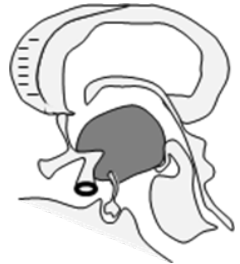
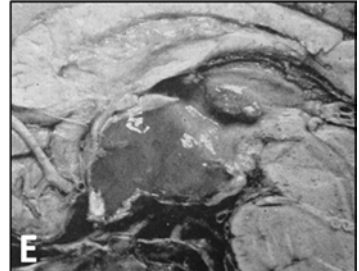
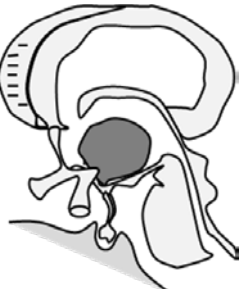
Imagen anatómica	Clasificación topográfica de los CFs	Esquema ilustrativo
	<p>Selar/Supraselar</p> <p>CF originado en el compartimento selar con extensión a la cisterna supraselar sin afectación de las estructuras cerebrales basales.</p>	
	<p>Pseudointraventricular</p> <p>CP extraventricular que se expande dentro de la cisterna supraselar o quiasmática empujando e invaginando progresivamente el STV, sin atravesarlo, hasta ocupar el área correspondiente a la cavidad del 3V, simulando una posición intraventricular.</p>	
	<p>Secundariamente Intraventricular</p> <p>CF que se origina inicialmente dentro de la cisterna supraselar, bajo el suelo del 3V, (generalmente en el tallo hipofisario) y que durante su crecimiento invade la cavidad del 3V, penetrando el suelo hipotalámico y por lo tanto ocupando una posición final extra-intraventricular.</p>	
	<p>No estrictamente Intraventricular</p> <p>CP originado dentro del STV, que reemplaza la región del infundíbulo/tuber cinereum, mientras se expande en la cavidad del 3V.</p>	
	<p>Estrictamente Intraventricular</p> <p>CP localizado exclusivamente dentro de la cavidad del 3V.</p>	

Figura 14: Clasificación topográfica de los craneofaringiomas en función de su desarrollo primario y su relación con el suelo del tercer ventrículo.

Inspirado en clasificación de Pascual 2004. Imágenes: A: Caussade 1909, B: Cushing 1912, C: Sainton 1923, D: Cushing 1922, E: Cushing 1912.

La **Tabla 4** presenta el grado de afectación de cada estructura anatómica diferenciando entre: intacto, comprimido-desplazado, invadido o remplazado-destruido.

Por último se recogen los 65 casos con tratamiento quirúrgico bien detallado en los que se puede definir la vía de acceso, el grado de resección y el pronóstico postquirúrgico y tiempo de seguimiento de los pacientes.

3. Clasificación topográfica de los craneofaringiomas incluidos en el estudio:

La localización del CF en relación al eje anatómico hipófisis-tercer ventrículo fue clasificada en función de los hallazgos quirúrgicos o necrópsicos referidos en los casos. Basándonos en la clasificación de Pascual [Pascual 2004, 2010, 2011, 2012, 2013b, Qi 2011, Pan 2011, Steno 2013, Gu 2014], se consideró un total de cinco categorías topográficas de CF en el análisis (**Figura 14**):

- 1) **Selar-supraselar:** incluye tumores de localización exclusiva dentro de la silla turca, o bien originados en la silla turca con extensión a la cisterna supraselar, sin afectación del tercer ventrículo o de su suelo.
- 2) **Pseudointraventricular (PIV):** CF supraselar que empuja hacia arriba el suelo del tercer ventrículo (STV) simulando una localización intraventricular;
- 3) **Secundariamente intraventricular (SIV):** tumor supraselar que invade el tercer ventrículo tras haber penetrado el STV;
- 4) **No estrictamente Intraventricular (NEIV):** tumor originado en el suelo del tercer ventrículo que reemplaza el área infundíbulo-tuberal y, que al mismo tiempo, crece dentro de la cavidad del tercer ventrículo y pudiendo extenderse a la cisterna supraselar;
- 5) **Estrictamente Intraventricular (EIV):** CF desarrollado primariamente en el interior de la cavidad del tercer ventrículo.

4. *Categorización de los síndromes clínicos:*

La **Tabla 3** muestra la clasificación de los síntomas referidos para cada paciente, reagrupados en los siguientes 3 tipos de síndromes, dependiendo de la estructura anatómica implicada de forma más importante:

1- ***El síndrome hipofisario:*** incluye los síntomas endocrinológicos producidos por la lesión primaria de la glándula pituitaria y debidos a la disfunción de alguno de los siguientes ejes hormonales: crecimiento, tiroideo, suprarrenal y/o alteración sexual aislada (no asociada a obesidad) así como astenia;

2- ***El síndrome Infundíbulo- Tuberal:*** conjunto de síntomas derivados de la lesión de la región infundíbulo- tuberal. Basándonos en los conocimientos actuales, se han considerado como síntomas pertenecientes al síndrome infundíbulo-tuberal las alteraciones de las siguientes funciones: 1) reproducción; 2) comportamiento alimenticio y metabolismo energético; 3) metabolismo del agua corporal 4) regulación del sueño [Le gros 1938, Carmel 1980, Swaab 2004, Kreier 2010, Dudás 2013a]. Por lo tanto se incluyeron los datos clínicos sugestivos de síndrome de Fröhlich (infantilismo sexual y adiposidad con distribución ginoide), obesidad aislada (con o sin hiperfagia), Diabetes Insípida y alteraciones del sueño (somnolencia o insomnio);

3- ***El síndrome hipotalámico:*** debido a una lesión global del hipotálamo o de alguno de los núcleos o vías situados por encima o adyacente a la región infundíbulo-tuberal. Este síndrome incluye alteraciones psiquiátricas del estado de ánimo o del comportamiento, deterioro de la memoria (incluyendo el síndrome de Korsakoff), disregulaciones de la temperatura corporal, alteraciones de la marcha y síntomas extrapiramidales, incontinencia urinaria o fecal, caquexia y aquellos síntomas relacionados con el SNA como son las anomalías de la presión arterial, frecuencia cardíaca o respuesta vasomotora. Este último grupo de síntomas está causado por una afectación de todo el hipotálamo o de núcleos hipotalámicos distintos al arcuato y al basal periventricular o sus conexiones neurológicas eferentes y aferentes como son el fórnix y los tractos talámico-mamilares.

5. Tipo de procedimiento quirúrgico realizado:

Como puede observarse en la **Tabla 6**, el procedimiento quirúrgico realizado se categorizó en 6 tipos (**Figura 12**):

- 1- **Transesfenoidal:** incluyendo los accesos transnasal y sublabial.
- 2- **Subfrontal o frontal:** craneotomías frontales uni- o bilaterales.
- 3- **Frontotemporal o pterional;**
- 4- **Transventricular o transcalloso;**
- 5- **Procedimientos paliativos:** por ejemplo las craniotomías descompresivas o trepanaciones.
- 6- **Otros.**

6. Pronóstico del paciente:

El pronóstico de cada paciente fue valorado en función del tiempo de supervivencia y los datos de afectación hipotalámica de nueva aparición tras la cirugía. No se incluyó en “daño hipotalámico” los síntomas derivados del déficit de hormonas hipofisarias. Se consideraron 4 grupos pronóstico:

- 1- **Bueno:** cuando el paciente presentaba una larga supervivencia sin datos de daño hipotalámico;
- 2- **Regular:** supervivencia de días a años, pero asociando algún síntoma de daño hipotalámico;
- 3- **Malo:** supervivencia corta asociando síntomas de daño hipotalámico severo incompatibles con la vida, incluyendo coma;
- 4- **Muerte postquirúrgica:** cuando la muerte sobrevenía en las primeras 48h tras la intervención quirúrgica del CF.

7. Estudio estadístico:

El análisis estadístico se realizó usando el software SPSS (IBM SPSS 21). Se obtuvieron las frecuencias y estadística descriptiva de las distintas variables estudiadas. Se realizaron los estudios descriptivos paramétricos y representaciones gráficas para establecer hipótesis. Se revisó la categorización de las diversas variables en función de los tamaños muestrales y patrones de comportamiento de las mismas. Se establecieron las relaciones bivariantes entre variables categóricas dependientes.

Las medidas de dependencia usadas fueron el test de Chi cuadrado de Pearson y el test de Fisher en función de si las variables empleadas generaban tablas de datos 2x2 o tablas de múltiples filas (r) y columnas (c). En el caso de tablas rxc, teniendo en cuenta las condiciones de Cochran, se han hecho contrastes asintóticos o pruebas exactas por Montecarlo [[Senchauduri 1995](#)] cuando ha sido preciso.

El nivel de significancia ha sido en todos los casos 95%. Cuando se ha tenido que utilizar la aproximación de Montecarlo, dado que la probabilidad exacta tiene un intervalo de confianza, sólo se ha considerado significativa si ambos límites estaban por debajo de $p=0,05$.

A continuación se crearon gráficas ilustrando los resultados obtenidos con los programas Microsoft Office Excel y Powerpoint.

Resultados

*“Craniofaringiomas are problematic
less for what they are than for where
they are.”*

Robert H. Lustig, 2011

1. La cohorte histórica de craneofaringiomas en la literatura médica francesa (1705-1973): datos demográficos y clínicos:

La cohorte seleccionada de CFs franceses se compone de 127 casos descritos en la literatura médica francesa entre 1705 y 1973 (**Tabla 2**). Se observó una distribución bastante igualada entre los dos sexos en esta cohorte de CFs, con un 58,3% de la patología diagnosticada en hombres y un 41,7% en mujeres. La edad de los pacientes oscilaba entre 1 y 77 años (34 ± 18 años). En oposición a la distribución bimodal característicamente descrita para los CFs, en nuestra cohorte la mayoría de los tumores (68,3%) habían sido diagnosticados y/o tratados en la edad adulta, entre 21 y 60 años. Un 9,2 % de los casos se habían diagnosticado en la infancia precoz, antes de los 9 años, mientras un 19,2% entorno a la pubertad (de los 9 a los 20 años). Sólo un 3% se diagnosticaron por encima de los 61 años (**Gráfica 1**). El tiempo de evolución de los síntomas se describía en 112 pacientes (88,1%). Una duración de la sintomatología menor de un año era referida por el 33,9% de los pacientes. En 35,7% la clínica estaba presente entre 1 y 3 años antes del diagnóstico. El resto de pacientes (30,3%) referían alguna alteración clínica de más de 3 años de evolución (**Gráfica 2**).

Se obtuvo un registro completo de los síntomas en todos los pacientes incluyendo los síntomas neurológicos, endocrinológicos, visuales y aquellos relacionados con el hipotálamo (**Tabla 2, Gráfica 3**). El hallazgo clínico más frecuente en esta cohorte fueron las alteraciones visuales, descritas en 69,3% de los pacientes. Les seguían en frecuencia las alteraciones endocrinológicas en su conjunto, halladas en 63% de los casos. En concreto, el hipogonadismo aislado (no asociado a obesidad) se describía en 30,7% de los casos, mientras el síndrome de Fröhlich aparecía en un 17,3% y la obesidad en el 7,1%. La diabetes insípida se describía en el 14,2% de los casos. La prevalencia de síntomas relacionados con aumento de la presión intracraneal como la cefalea, náuseas y/o vómitos fue del 61,4%. En 52,9% de los casos se describían datos anatómicos o neuroradiológicos de hidrocefalia obstructiva. Las alteraciones del sueño estaban presentes en el 30 % ya sea como insomnio, somnolencia patológica o alteraciones del ciclo de sueño-vigilia. En cuanto a la clínica atribuible a la disfunción de núcleos específicos del hipotálamo y/o de vías neurológicas, el 44,9 % de los

Tabla 2: Características clínicas de los pacientes con CFs en la francesa (1705- 1973):

Nº	Autor / año	Sexo/ Edad	Síntomas	Hdcf	Tpo	Tamaño (cm) / Forma / Tipo	Dg
1.	Vieussens 1705[210]	H - 73	O, CC , Mm, P, V, N	ND	15a	4/eliptico/ND	A
2.	Littre 1707[209]	H - ad	Cefalea, Psiquiátrica	ND	ND	ND/ND/Ad	A
3.	Dehaen 1759[169]	M - 20	Cefalea, V, Endocrinológica, Hiperf., COMA	Sí	2a	ND/ND/Ad	A
4.	Rullier 1823[179]	H - ad	Visual	No	X a	3.5/elipt/ND	A
5.	Magendie 1828[120]	H - 38	Cefalea, Visual, Somnolencia	Sí	3a	3.5/elipt /ND	A
6.	Vidal 1831 [128]	M - 59	Cefalea, P, S, V, N, SNA, COMA	Sí	5a	4/redondo/ND	A
7.	Andral 1832 [5]	H - ad	Cefalea, Visual, Psiquiátrica, COMA	ND	3a	>4/eliptico/Ad	A
8.	Thirion 1835 [203]	H - 35	Cefalea, Visual, Psiquiátrica, Endocrinológica	Sí	3a	>6/multilob/Ad	A
9.	Lebert 1851 [113]	H - ad	Cefalea, Visual, Psiquiátrica, Incont, COMA	Sí	< 1a	No disponible	A
10.	Lancereaux 1859 [21]	M - 45	Cefalea, Visual, Psiquiátrica, Somnolencia, COMA	Sí	1m	5/multilob/Ad	A
11.	Tardieu 1866 [200]	M - 68	Psiquiátrica, Pk, Hiperfagia, Diarrea	ND	15a	6*4.5 /multilob /Ad	A
12.	Galezowski 1866 [78]	M - 28	Cefalea, Visual, Fröhlich, CC	Sí	Xa	3/redondo/Ad	A
13.	Mesinga 1897[189]	M - 50	Somnol., Memoria, Psiquiátrica, Ast., Neurológica	ND	7a	4/ eliptico /ND	A
14.	Soca 1900[189]	M - 18	PC, V, Ast., Cefalea, S, P, MM	Sí	8m	5 / redondo/ Ad	A
15.	Babinski 1900[9, 135]	M - 17	E, Fr, Cefalea, N, MM, V	No	3a	ND /redondo/Ad	A
16.	Cestan 1903 [34]	H - 60	O, P, Cf, S, Temp.	No	8a	3/ multilob /Ad	A
17.	Caussade 1909 [32]	H - 77	Cefalea, Psiquiátrica	ND	3m	4/eliptico /Ad	A
18.	Boudet 1910[19]	H - 8H	Somnolencia, Neurológica	No	Xm	5/redondo/Ad	A
19.	Claude 1917 [38]	H - 25	V, N, S, Mm, P, DI, Temp., SNA	No	1a	ND/redondo/Pp	A
20.	Lereboullet 1921 [116]	H - 25	Fr, V, Cefalea, S, N	Sí	12a	ND/Multilob/Ad	A
21.	Claude 1921 [39]	H - 29	Ast, S, E, Fr, Cefalea, V, N, SNA, P	Sí	1.2a	3.5/Multilob/Ad	A
22.	Sainton 1923 [182]	H - 48	Cefalea, Pk, Hiperfagia, Mm, P, N, V	No	4m	3.4 *0,3/eliptico/ Pp	A
23.	Jumentié 1924[93, 204]	M - ad	Narcol, Ast, Fr, DI, Hiperf, V, Mm, Cf, S, SNA, P, T	Sí	1a	5/redondo / Pp	A
24.	C. 2	H - 28	Cefalea, Visual, Psiquiátrica, Neurológica	Sí	8m	ND/ND/Ad	A

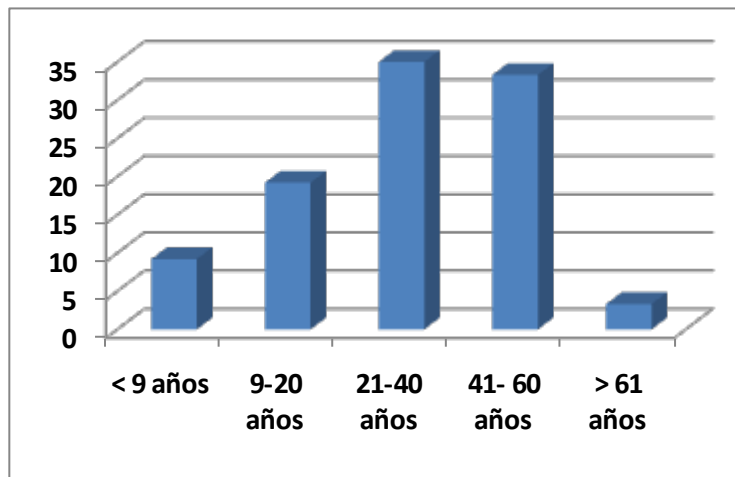
25.	Orzechowski 1925 [137]	M - 40	E, Fr, V, Cf, Mm, P, Pk, S	Sí	9a	5*2.3/elíptico/Ad	A
26.	C. 2	M - 30	Fr, DI, Mm, P, Pk, T	Sí	2m	2.5/elíptico /Ad	A
27.	C. 3	H - 52	CC, E, V, P, N, Pk, I	Sí	Xa	ND/ND/Ad	Q+X-r
28.	Cornil 1925 [46]	H - 30	Fr, Cf, V, N, PC, G, T, S, Temp.	Sí	6sem	1.5/redondo /Hixt	A
29.	V Bogaert 1927-4[205,206]	H - ad	CC, T, Fr, V, Pk, SNA	Sí	3a	2.5/ Multilob /Ad	A
30.	Bourguet 1927[20]	M - 17	Cefalea, Endocrinológica, Visual, T, CC	Sí	1a	1.5/ND/Ad	Q+X-r
31.	C. 2	H - 15	Cefalea, Endocrinológica, Visual	Sí	2a	No disponible	A
32.	Vincent 1929 [211]	H - 14	Endocrinológica, Visual	No	ND	ND/ND/Ad	A
33.	C. 2	H - 20	Endocrinológica, Visual	No	ND	No disponible	A
34.	C. 3	M - 19	Endocrinológica	No	5a	ND /ND/Ad	Q+X-r
35.	Vincent 1931[212]	M - 23	Visual, Ast., Fröhlich, Cefalea	Sí	4a	ND/Multilob/Ad	Q+X-r
36.	Rouquier 1931 [178]	H - 21	Somnolencia, N, Cefalea	No	ND	5*1.5*3/elíptico /Ad	A
37.	Obregia 1932[134]	H - 53	V, P, Fr, Pk, Mm, S	No	Xm	5 *6/redondo/Ad	A
38.	Puech 1934 [163]	M - 22	Cefalea, Endocrinológica, V., Ast., Psiquiátrica	Sí	4a	3.5/ND/Ad	Q+X-r
39.	C. 2	M - 20	Endocrinológica	No	11a	No disponible	A
40.	C. 3	M - 19	Endocrinológica	No	8a	No disponible	Q
41.	C. 4	M - 22	Endocrinológica	No	Xa	No disponible	Q
42.	C. 5	M - 23	Endocrinológica	No	4 a	No disponible	Q
43.	C. 6	M - 18	Endocrinológica	No	> 8 a	No disponible	Q
44.	Lhermitte 1934[64]	M - 60	Cefalea, Visual, Memoria, Psiquiátrica	No	1 a	No disponible	A
45.	Gouriou 1936[80]	M - 45	Psiquiátrica, Memoria, Ast., N, Pk	No	ND	1.5/redondo/Pp	A
46.	Claude 1939 [39]	H - 31	P, Cf, S, G, T	No	8m	3.5 redondo/Pp	A
47.	Vincent 1941 [213]	M - 9	Cefalea, Endocrinológica, Visual	Sí	3a	No disponible	Q+ vg
48.	C. 2	H - 18	Cefalea, Endocrinológica, Visual	Sí	7a	ND/ND/Ad	Q+I-vg
49.	C. 3	M - 21	Endocrinológica, Visual	No	>5a	No disponible	Q
50.	C. 4	H - 28	Endocrinológica, Visual	No	15a	No disponible	Q
51.	C. 5	H - 31	Fröhlich, Visual	No	ND	No disponible	Q
52.	C. 6	H - 54	Endocrinológica, Visual	No	ND	No disponible	Q
53.	Manceaux 1941 [122]	H - 43	Ast., S, Cefalea, DI , P, V	Sí	6m	2.5*1.75/elíptico /Ad	A

54.	Klein 1944 [102]	M - 39	E, Cefalea, Bradipsiquia, V	Sí	3a	ND/ND/Hixt	A
55.	Launay 1946 [110]	H - 6,5	E, V, Temp., S, DI, P	ND	6m	ND/ND/Ad	Q+X-r
56.	Coste 1947 [47]	M - 26	Cefalea, Somnol., DI, Neurologic, Pk	Sí	6m	2/ND/Ad	Q+A-vg
57.	Laine 1949 [109]	H-10,5	Cefalea, Obesidad, Talamico	Sí	>1 a	5 /ND/ND	Q+A-vg
58.	Riese 1950 [174]	M - 57	N, Mm, P, S, Hiperfagia, DI, V, Cf, Pk	No	1.5a	ND /elíptico /Pp	A
59.	Boitelle 1952 [18]	M - 39	E, Fr, P, Temp., SNA, Cf, N, V	Sí	5a	5*5 / elíptico /ad	A
60.	Dejean 1952 [63]	H - 28	S,V, P, Fr, Cf, MM, Pk	Sí	1.5a	ND/ND/Ad	Q+A-vg
61.	Aujuriaguera 1954 [1]	M - ad	S, P, Ast., Polidipsia, V	No	14a	No disponible	Q
62.	Kammerer 1955 [97]	H - 55	P, Cf, N, S, Temp., SNA, COMA	Sí	5m	5 /ND /Ad	A
63.	Thiébaud 1956 [202]	H - 31	Cefalea, Endocrinológica, Visual, DI	Sí	2a	No disponible	Q+A-vg
64.	C. 2	M-13,5	Cefalea, Endocrinológica, Visual	Sí	2a	No disponible	Q+X-r
65.	Riser 1956 [175]	M - 47	Cefalea, Visual	Sí	6a	3/elíptico / Ad	Q+X-r
66.	Decourt 1957 [62]	H - 40	Cefalea, Endocrinológica, Visual	ND	3a	No disponible	Q+X-r
67.	C. 2	H - 47	Visual, DI, Endocrinológica	No	5a	No disponible	Q
68.	Wertheimer 1957 [220]	H - 62	Endocrinológica, Visual	No	2a	ND /ND /Ad	Q+X-r
69.	C. 2	H - 51	V, Somnol., Narcol., Psiquiátrica, Memoria	No	10m	No disponible	Q
70.	C. 3	H - 53	V, Cefalea, P, Temp., Endocrinológica	No	3a	ND /ND /Ad	Q+A-vg
71.	C. 4	M - 48	Cefalea, Visual	No	6a	No disponible	Q+X-r
72.	C. 5	H - 42	Psiquiátrica, Memoria, Visual, COMA	No	3a	ND /ND /Ad	Q+A-vg
73.	C.6	H - 50	Endocrinológica, Visual	No	1a	No disponible	Q+X-r
74.	C. 7	H - 40	Cefalea, Visual, Fröhlich	No	13a	ND /ND /Ad	Q+X-r
75.	C.8	M - 47	Obesidad, Visual	No	5a	ND /ND /Ad	Q+X-r
76.	C. 9	H - 40	Ast., Somnol., Psiquiátrica, Visual	No	3a	No disponible	Q
77.	C. 10	H - 44	Endocrinológica, Visual, Cefalea	No	3a	No disponible	Q+X-r
78.	C. 11	M - 52	Visual	No	xh	No disponible	Q+X-r
79.	Sivadon 1957 [187]	H - 58	S, P, Mm (Korsakoff), N , CC, muerte súbita	No	Xm	No disponible	A
80.	Angelergues 1957 [64]	M - 55	Psiquiátrica, Memoria	No	Xm	No disponible	A
81.	Guinet 1961 [83]	M - 31	Obesita, Endocrinológica, Fröhlich, Somnol., V	Sí	2a	ND /ND /Ad	Q+X-r
82.	Pertuiset 1962 [158]	H - 60	Psiquiátrica, Memoria, Cefalea, SNA, COMA	Sí	2a	ND /ND /Ad	Q+I-vg

83.	C. 2	M - 47	Cefalea, Somnol., Temp., Psiquiátrica, V	Sí	3m	ND /ND /Pp	Q+A-vg
84.	C. 3	H - 5	Cefalea, Neurológica, Gait	Sí	3w	ND/ ND/ Ad	Q+A-vg
85.	Maspes 1962[125]	H - 21	Endocrinológica, Visual	Sí	9a	ND /ND /Ad	Q+I-vg
86.	C.2	H - 31	Endocrinológica, Visual, Cefalea, Neurológica	No	>15a	>4/ND /Ad	Q+A-vg
87.	C. 3	H - 11	DI, Endocrinológica, Visual	Sí	9a	ND /ND /Ad	Q+I-vg
88.	C.4	M - 6	E, N, V, Cf, Pk	Sí	2a	ND /Multilob /ND	A
89.	Rougerie 1962 [177]	H - 15	Cefalea, Fröhlich, Visual, Psiquiátrica	Sí	8a	No disponible	Q+X-r
90.	C. 2	H - 13	Cefalea	Sí	1w	No disponible	Q+X-r
91.	C. 3	H - 35	Endocrinológica, Visual	No	3m	No disponible	Q+X-r
92.	C. 4	M - 31	Fröhlich, Cefalea, Visual	Sí	3m	No disponible	Q+A-vg
93.	C. 5	M - 43	Cefalea, Gait, Parkinsonismo	Sí	3a	No disponible	Q+A-vg
94.	C. 6	M - 39	Cf, E, V, P, Mm	Sí	3m	No disponible	Q+A-vg
95.	C. 7	M - 8	Endocrinológica, Visual	No	1m	ND /ND /Ad	A
96.	C. 8	M - 58	Cf, DI, E, Mm, P, Korsakoff	Sí	3a	ND /ND /Ad	A
97.	C. 9	H - 30	Endocrinológica, Cefalea	Sí	2m	No disponible	Q+A-vg
98.	C. 10	H - 8	Fröhlich, Cefalea, Visual	No	2m	ND /ND /Ad	A
99.	C. 11	H - 34	Endocrinológica, Visual, Cefalea	Sí	20a	ND /ND /Ad	Q+X-r
100.	C. 12	M- 60	Endocrinológica, Visual	No	40a	No disponible	Q+A-vg
101.	C. 13	H - 53	CC, Endocrinológica, Visual, Cefalea	No	ND	No disponible	Q+A-vg
102.	C. 14	H - 13	Fröhlich, Cefalea, Psiquiátrica	Sí	8a	No disponible	Q+A-vg
103.	C. 15	H - 6	Cefalea	Sí	2m	ND /ND /Ad	A
104.	C. 16	H - 9	Obesidad, Endocrinológica, Visual	No	3m	No disponible	Q+A-vg
105.	C. 17	M - 16	Endocrinológica	No	6a	No disponible	Q+A-vg
106.	C. 18	H - 57	Cefalea, Visual	No	5m	No disponible	Q+A-vg
107.	C. 19	H - 59	Cefalea, Visual	No	1a	ND /ND /Ad	Q+A-vg
108.	C. 20	M - 37	Endocrinológica, Visual, Cefalea	No	2a	No disponible	Q+A-vg
109.	C. 21	M - 8	Pk, Endocrinológica, Cefalea, Visual	Sí	8m	No disponible	Q+A-vg
110.	C. 22	H - 8	Cefalea, Visual	Sí	1m	No disponible	Q+A-vg
111.	C. 23	H - 58	E, P, Mm, Korsakoff, V	No	1.5a	ND /ND /Ad	A

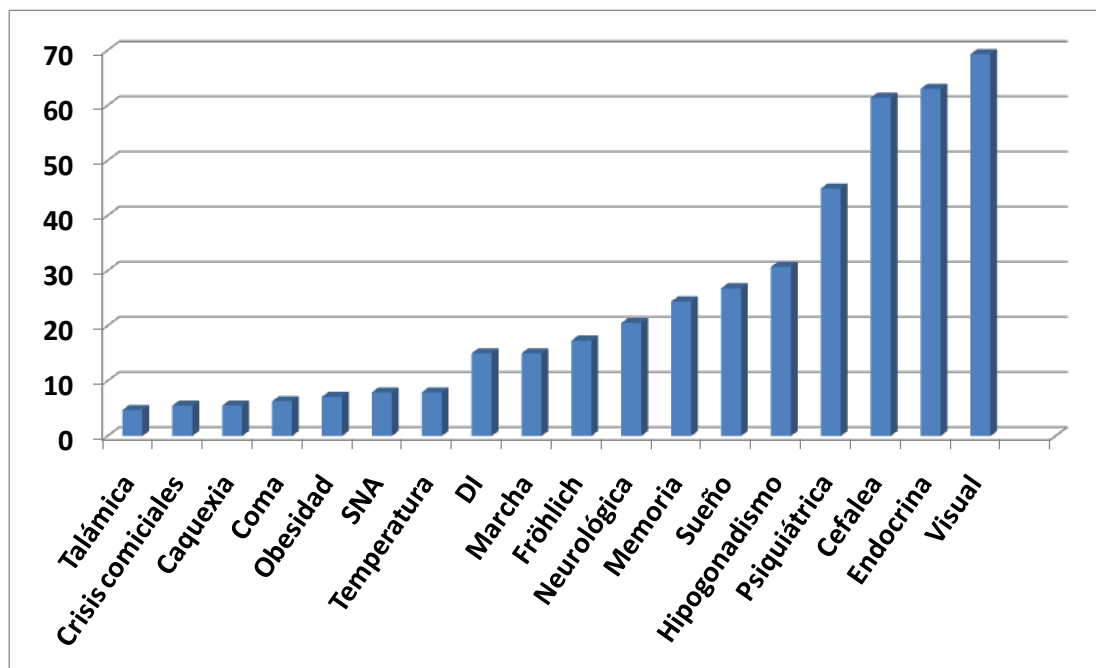
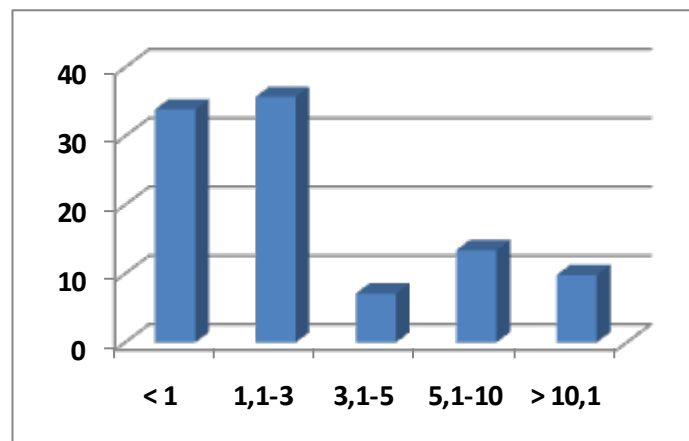
112.	C. 24	H - 4	DI, Caquexia, Visual, Endocrinológica	No	11m	ND /ND /Ad	A
113.	C. 25	M - 5	Obesidad, Visual	No	1a	No disponible	Q+A-vg
114.	C. 26	M - 16	Fröhlich, DI, Cefalea, Endocrinológica, Visual	No	10a	No disponible	Q+A-vg
115.	Delay 1964 [64]	H - 59	Visual, Psiquiátrica, Memoria, SNA	No	2a	ND/ ND/ Ad	A
116.	Pecker 1966 [157]	H - 43	Cf, V, S, Mm, P, DI, E, Pk, N	No	2 a	No disponible	Q+A-vg
117.	C. 2	H - 29	Cefalea, Mutismo Transitorio	Sí	3m	No disponible	Q+I-vg
118.	C. 3	M - 38	Cf, V, Fr, Hiperfagia, P	Sí	Xa	No disponible	Q+I-vg
119.	C. 4	M - 32	P, Mm, Cf, Incont, S, E	Sí	6m	No disponible	Q+A-vg
120.	C. 5	M - 53	E, Mm, Korsakoff, Ast., Temblor, DI, Cf, P	Sí	11a	No disponible	Q+A-vg
121.	C. 6	M - 59	Cefalea, Somnolencia, Narcolepsia	Sí	ND	No disponible	A
122.	C. 7	H - 12	Cefalea	Sí	2m	No disponible	A
123.	C. 8	H - 44	P, MM, Korsakoff, Cf, DI, O, V	Sí	3a	No disponible	Q+A-vg
124.	C. 9	H - 43	DI, MM, P, Temp., N, CC	Sí	3m	No disponible	Q+I-vg
125.	C. 10	M - 37	Cefalea, Psiquiátrica, COMA, Neurológica	Sí	1.5a	No disponible	Q+A-vg
126.	Violon 1973 [214]	H - 26	Psiquiátrica, Somnolencia, Memoria	Sí	4m	No disponible	A
127.	C. 2	H - 36	Ast, S, P, Cf, V, Incont, MM, Fr, Habla Dismétrica	Sí	X a	No disponible	Q

A: Autopsia; **ad.:** adulto; **Ad:** adamantinomatoso; ; **Ast.:** Astenia; **A-vg:** aereo ventriculografía (incluyendo encefalografía y cisternografía); **C.:** Caso; **CC:** crisis comicial; **cm:** centímetro; **Cf:** Cefalea; **Dg:** método diagnóstico; **DI:** diabetes insípida; **E:** Clínica Endocrinológica; **Edad:** en años; **Fr:** Fröhlich; **h:** horas; **H:** hombre; **Hdcf:** hidrocefalia; **Hiperf:** Hiperfagia; **I:** insomnio; **Incont.:** incontinencia; **I-vg:** IodoVentriculografía (incluyendo encefalografía y cisternografía); **PC:** pérdida de conocimiento; **m:** meses; **M:** mujer; **Mm:** déficit mnésico; **multilob:** multilobular; **ND:** No disponible; **Narcol:** Narcolepsia; **N:** clínica neurológica; **P:** clínica Psiquiátrica; **Pk:** alteraciones de la marcha- Parkinsonismo; **Pp:** papilar; **O:** obesidad; **Q:** cirugía; **S:** somnol; **Somnolencia:** Somnolencia; **SNA:** sistema nerviosos autónomo; **T:** afectación talámica; **Temp.:** alteraciones de la temperatura ; **Tpo:** Tiempo de evolución de los síntomas; **V:** deficit visual; **sem:** semanas; **X-r:** radiografía.



Gráfica 1: Distribución por edades de los pacientes con CFs de la cohorte francesa, expresado en porcentajes.

Gráfica 2: Distribución, expresada en porcentajes del tiempo de evolución (años) desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.



Gráfica 3: Manifestaciones clínicas específicas, expresadas en porcentajes, en la serie de 127 pacientes de la cohorte francesa. Modificado de [Castro-Dufourny 2014](#)

DI: diabetes insípida; SNA: sistema nervioso autónomo.

pacientes incluidos en esta serie presentaban clínica psiquiátrica, 24% alteraciones de la memoria, el 7,9 % alteraciones del SNA o de la temperatura. En un 15 % de los casos se describían alteraciones de la marcha, en el 20,5 % focalidad neurológica, en el 5,5 % crisis comiciales, en el 5,5% caquexia y en el 4,7% clínica talámica.

2. Distribución de los síndromes hipofisario, infundíbulo-tuberal e hipotalámico en la cohorte francesa:

Los síntomas endocrinológicos, autonómicos o neuropsiquiátricos descritos para cada paciente de esta serie fueron clasificados en tres síndromes, en función de la estructura principalmente involucrada en el control de dichas funciones (**Tabla 3**).

Aquellos síntomas relacionados exclusivamente con **déficits de hormonas pituitarias**, incluyendo la disfunción de los ejes somatotrópico, tiroideo y adrenal, así como la afectación *aislada* del eje sexual, fueron clasificados dentro del **Síndrome hipofisario** y estaban presentes en 62 pacientes (48,8%). Se observaron datos de *panhipopituitarismo*, definido como la alteración de al menos tres ejes hormonales, en 15 pacientes (24% contar). Se describían datos clínicos sugestivos de desarrollo sexual subóptimo en 9 adultos jóvenes con edades inferiores a 21 años. En 19 mujeres se describía amenorrea, y en 21 hombres pérdida de libido o impotencia además de pérdida de los caracteres sexuales secundarios, sin asociar obesidad. En 17 pacientes se describía talla baja, 10 de los cuales eran niños o jóvenes. Los síntomas específicos de hipotiroidismo como son el mixedema o piel seca y fina eran explícitamente descritos en 3 casos. La sospecha de hipocortisolismo no fue comprobable en la mayoría de los casos de esta cohorte histórica dada la falta de métodos de determinación en plasma de niveles hormonales previamente a los años 60. A pesar de ello, se clasificaron dentro del síndrome hipofisario los síntomas inespecíficos de astenia o fatiga, como posible consecuencia clínica de una insuficiencia adrenal/tiroidea/gonadal/pituitaria. Por lo tanto, algunos de los pacientes que referían astenia como único síntoma, sin datos sugestivos de alteraciones sexuales o somatotropas asociadas, podrían ser considerados como casos de déficit adrenal y/o tiroideo.

Un segundo grupo de síntomas fue considerado como perteneciente al **síndrome infundíbulo-tuberal**, causado por la afectación tumoral de los núcleos o vías

de comunicación neuronales presentes en el infundibulum y/o el tuber cinereum, la región anteroinferior del suelo del tercer ventrículo. La presencia de alteraciones del sueño (incluidos somnolencia, insomnio o cambios en el ritmo circadiano normal del sueño), la diabetes insípida, el síndrome de Fröhlich (infantilismo sexual y adiposidad de distribución ginoide) y/o la ganancia de peso aislada con o sin hiperfagia eran los 4 tipos de síntomas potencialmente achacables a la disfunción de este área del hipotálamo. El *síndrome infundíbulo-tuberal* (SIT) se observó en 65 pacientes (51,2%) de esta cohorte, quienes presentaban al menos uno de los síntomas enumerados. La somnolencia fue el síntoma más frecuentemente recogido ya que ocurría en 50% de estos pacientes, seguido por el síndrome de Fröhlich en 35% de los pacientes y de la DI en 29%. La obesidad aislada sólo se describía en 9 pacientes, sugiriendo que esta alteración del apetito y de la homeostasis del peso corporal en la región infundíbulo-tuberal (núcleos arcuato, ventromedial y periventricular) por el tumor asociaba la implicación de las vías de GnRh a lo largo del infundíbulo posterior causando síndrome de Fröhlich en la mayoría de los pacientes.

Finalmente, un tercer grupo de alteraciones del comportamiento, autonómicas, de la temperatura corporal, de la marcha y / o de la memoria, todos ellas síntomas complejos presumiblemente relacionados con la disfunción de los centros hipotalámicos y/o vías distintos de los del área infundíbulo-tuberal fueron reagrupados bajo el término *síndrome hipotalámico* (SHT). La alteración del nivel de conciencia, desde la bradipsiquia o estupor hasta el coma fue igualmente clasificada dentro de este síndrome hipotalámico. Uno o varios de estos síntomas complejos se describían en 62 pacientes (48,8%). El síntoma hipotalámico más frecuentemente descrito eran las alteraciones del comportamiento y psiquiátricas, presentes en 57 pacientes (92%) seguido de las alteraciones de la memoria, en 30 pacientes (49%) y la afectación de la marcha con o sin parkinsonismo, descrito en 19 casos (30%).

Estos síndromes no son excluyentes, dado que un mismo tumor puede presentar síntomas de afectación de distintos compartimentos. Los síndromes se dieron de forma aislada en 34 casos (26%) para el síndrome hipofisario (*Síndrome hipofisario puro*), 13 casos (10%) para el IT (*Síndrome IT puro*) y 12 (8%) casos para el hipotalámico (*Síndrome hipotalámico puro*). En 38 casos estaban presentes dos síndromes a la vez: en 6 casos Hipofisario e IT, en 28 casos (22%) IT e hipotalámico, siendo esta la asociación claramente mayoritaria, y en 4 casos hipofisario e

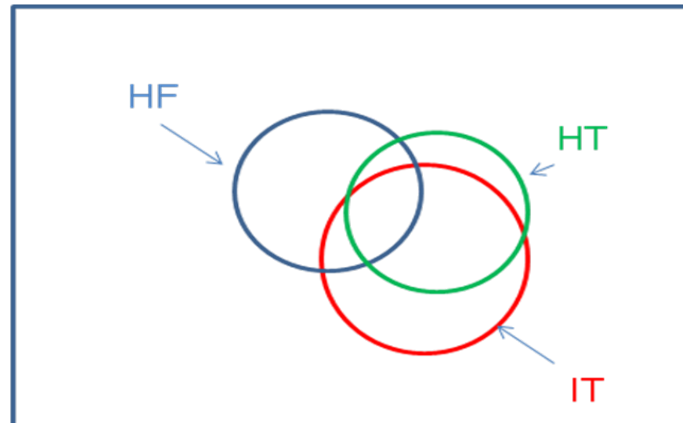
hipotalámico. En 18 casos se daban los 3 síndromes endocrinológicos y en 12 casos ninguno de ellos (**Gráfica 4**).

Gráfica 4: Solapamiento de los distintos síndromes.

HF: hipofisario;

HT: hipotalámico;

IT: infundíbulotuberal



No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexos para cada tipo de síndrome clínico. El síndrome pituitario (HF) estaba presente en un mayor porcentaje de mujeres ($p=0,074$), aunque este resultado puede ser debido a que los síntomas de déficits sexuales tipo amenorrea o infertilidad se objetivan con más facilidad y son referidos por las pacientes con más frecuencia que aquellos síntomas debidos a déficit sexual en los varones (disfunción eréctil, disminución de la libido...). Se evidenció una mayor prevalencia de síndrome HF en los grupos de edad más jóvenes (9-40 años, $p=0.012$), en oposición con una mayor prevalencia de síndrome HT en los pacientes más mayores (41-60 años $p=0.004$).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edad del síndrome infundíbulo-tuberal. Sin embargo 70% de los casos de síndrome de Fröhlich se describían entre 21-40 años ($p=0.005$). La caquexia, descrita en 9 pacientes, se daba exclusivamente en hombres ($p=0.04$), de los cuales la mitad eran niños ($p=0,012$).

El tiempo de evolución de los síntomas antes del diagnóstico solo fue significativo al relacionarlo con el Síndrome hipofisario, en cuyo caso se realizaba el diagnóstico mayoritariamente tras 1 a 3 años de clínica de insuficiencia hipofisaria (en 39% de los pacientes, frente al 18,5% diagnosticado durante el primer año de aparición

Tabla 3: Categorización de los síntomas descritos en cada paciente de la cohorte francesa de CFs en los 3 principales síndromes. Relación con la topografía tumoral y las estructuras anatómicas afectadas

Nº	Autor/ año	Síndrome pituitario	Síndrome Infundíbulo-Tuberal	Síndrome Hipotalámico	Estructuras involucradas	Topografía
1.	Vieussens 1705[210]	No	Obesidad	Memoria, Mutismo	Hp +STV+ 3V	Pseudo
2.	Littre 1707[209]	No	No	Comportamiento	STV+ 3V	Secundario
3.	Dehaen 1759[169]	No	Hiperfagia, Amenorrea	COMA	STV + 3V	No estricto
4.	Rullier 1823[179]	No	No	No	Hp + S	Selar- SS
5.	Magendie 1828[120]	No	Somnolencia	No	Hp+ T+ STV+ 3V	Secundario
6.	Vidal 1831 [128]	No	Somnolencia	SNA, Comportamiento, COMA	STV + 3V	No estricto
7.	Andral 1832 [5]	No	No	Comportamiento, COMA	STV+ 3V	Pseudo
8.	Thirion 1835 [203]	Crecimiento	No	Comportamiento	Hp + STV + 3V	Secundario
9.	Lebert 1851 [113]	No	No	Comportamiento, Incont, COMA	STV+ 3V	Secundario
10.	Lancereaux 1859 [21]	No	Somnolencia	Comportamiento, COMA	STV + 3V	Secundario
11.	Tardieu 1866 [200]	No	Hiperfagia	Comportamiento, Marcha	STV + 3V	No estricto
12.	Galezowski 1866 [78]	No	Fröhlich	No	STV + 3V	No estricto
13.	Mesinga 1897[189]	Astenia	Somnolencia	Memoria, Comportamiento	Hp+ T +STV+3V	Pseudo
14.	Soca 1900[189]	Astenia	Somnolencia, Hiperfagia	Comportamiento, Memoria	S+STV+3V	No estricto
15.	Babinski 1900[9, 135]	Crecimiento	Fröhlich	Memoria	S+STV+3V	No estricto
16.	Cestan 1903 [34]	No	Obesidad, Somnolencia	Temp., Memoria, Comportamiento	Hp+T+STV+3V	Pseudo
17.	Caussade 1909 [32]	No	No	Comportamiento, Caquexia	Hp+ T+ 3V	Pseudo
18.	Boudet 1910[19]	No	Somnolencia	Caquexia , Comportamiento	T+STV+3V	No estricto
19.	Claude 1917 [38]	No	Alteración del sueño, DI	SNA, Caquexia, Temp, Comportamiento	STV + 3V	Estricto
20.	Lereboullet 1921 [116]	No	Fröhlich, Somnolencia	No	STV+3V	No estricto
21.	Claude 1921 [39]	Astenia	Fröhlich, Somnolencia	Comportamiento, SNA	Hp+ T +STV+3V	No estricto
22.	Sainton 1923 [182]	No	Hiperfagia,	Memoria, Comportamiento, Marcha	Hp +T +STV+ 3V	Secundario
23.	Jumentié 1924[93, 204]	Astenia	DI, Fröhlich, Hiperf, Somnol	Memoria, Temp, SNA, Comportamiento	STV+3V	Estricto
24.	C. 2	No	No	Comportamiento	STV+3V	No estricto

25.	Orzechowski 1925 [137]	Crecimiento	Fröhlich, Somnolencia	Comportamiento, Korsakoff, Marcha	Hp+ T+STV+3V	Secundario
26.	C. 2	No	DI, Fröhlich	Korsakoff, Comportamiento, Marcha	STV+3V	No estricto
27.	C. 3	Sexual	Insomnio	Comportamiento, pérdida de peso, Marcha	Hp + STV + 3V	Secundario
28.	Cornil 1925 [46]	No	Fröhlich, Somnolencia	Temp, Marcha	STV+3V	No estricto
29.	V Bogaert 1927-4[205-6]	No	Fröhlich	Rash Facial, Caquexia, Marcha	STV+3V	No estricto
30.	Bourguet 1927 [20]	Sexual	No	No	Hp + T+ STV+3V	Pseudo
31.	C. 2	Sexual, Crecimiento	No	No	Hp + T+ STV	Selar - SS
32.	Vincent 1929 [211]	Sexual, Crecimiento	No	No	Hp	Selar
33.	C. 2	Sexual, Crecimiento	No	No	Hp	Selar
34.	C. 3	Sexual, Thyroid	No	No	Hp	Selar- SS
35.	Vincent 1931 [212]	Astenia	Fröhlich	No	STV+3V	SS-?
36.	Rouquier 1931 [178]	No	Somnolencia	No	STV+3V	Estricto
37.	Obregia 1932 [134]	No	Hiperf, Fröhlich, Somnol, DI	Temp, Gluc, Comportamiento, Mm, Marcha	T+STV+3V	No estricto
38.	Puech 1934 [163]	Sexual, Astenia	No	No	Hp + 3V	Pseudo
39.	C. 2	Panhipopit	No	No	Hp	Selar - SS
40.	C. 3	Sexual	No	No	Hp	Selar - SS
41.	C. 4	Crecimiento Thyroid	No	No	Hp + T	SS
42.	C. 5	Crecimiento, Sexual	No	No	Hp + T	SS
43.	C. 6	Sexual, Tiroides?	No	No	Hp + T	SS
44.	Lhermitte 1934 [64]	No	No	Comportamiento	STV + 3V	No estricto
45.	Gouriou 1936 [80]	Astenia	No	Memoria, Comportamiento, Marcha	STV+ 3V	No estricto
46.	Claude 1939 [39]	No	Somnolencia	Memoria, Comportamiento, Marcha	3V	Estricto
47.	Vincent 1941 [213]	Crecimiento	No	No	Hp + T	Selar - SS
48.	C. 2	Sexual, Crecimiento	No	No	Hp + T	Selar - SS
49.	C. 3	Panhipopit	No	No	Hp + T	Selar-SS
50.	C. 4	Panhipopit	No	No	Hp + T	Selar-SS
51.	C. 5	No	Fröhlich	No	Hp + T	Selar -SS
52.	C. 6	Sexual	No	No	Hp + T	Selar- SS
53.	Manceaux 1941 [122]	Astenia	Somnolencia, DI	Comportamiento	T + STV+ 3V	No estricto
54.	Klein 1944 [102]	Sex	No	No	Hp + T+ 3V	Pseudo

55.	Launay 1946 [110]	Panhipopit	Somnolencia, DI	Temp., Caquexia, Comportamiento	Hp + T+STV+3V	Secundario
56.	Coste 1947 [47]	No	Somnolencia, DI	Marcha	STV+3V	No estricto
57.	Laine 1949 [109]	No	Obesidad	No	T+STV+3V	No estricto
58.	Riese 1950 [174]	No	DI, Hyperf, Obesidad, Somnol	Comportamiento, Marcha	T + STV + 3V	Not strict
59.	Boitelle 1952 [18]	Sdre Cushing	Fröhlich, Polidipsia	Temp., SNA, Comportamiento	T +STV+3V	No estricto
60.	Dejean 1952 [63]	Astenia	Somnolencia	Comportamiento, Memoria, Marcha	T + STV+3V	No estricto
61.	Aujuriaguera 1954 [1]	Astenia	Somnolencia	Comportamiento, muerte súbita	STV + 3V	Notstrict
62.	Kammerer 1955 [97]	No	Somnolencia	Temp, SNA, Comportamiento, COMA	STV+3V	Estricto
63.	Thiébaud 1956 [202]	Sexual	DI	Anorexia, Caquexia	Hp + T+3V	Pseudo
64.	C. 2	Panhipopit	No	No	Hp + T +3V	Pseudo
65.	Riser 1956 [175]	No	No	No	T + 3V	SS- Pseudo
66.	Decourt 1957 [62]	Panhipopit	No	No	Hp + T	Selar-SS
67.	C. 2	Panhipopit	DI	No	T+STV+3V	No estricto
68.	Wertheimer 1957 [220]	Panhipopit	No	No	Hp	Selar-SS
69.	C. 2	No	Somnolencia, Narcol.	Comportamiento , Memoria	STV+3V	No estricto
70.	C. 3	No	Sexual	Comportamiento, Temp.	T+ STV+ 3V	No estricto
71.	C. 4	No	No	No	Hp	Selar- SS
72.	C. 5	No	No	Comportamiento, Incont., Memoria, COMA	STV +3V	No estricto
73.	C.6	Tiroides	No	No	Hp	Selar-SS
74.	C. 7	No	Fröhlich	No	Hp+ T+ STV+ 3v	Secundario
75.	C.8	No	Obesidad	No	Hp+ T+ STV+ 3v	Secundario
76.	C. 9	Astenia	Somnolencia	Comportamiento	Hp+ T+ STV+3V	Pseudo
77.	C. 10	Sexual	No	No	T	SS
78.	C. 11	No	No	No	Hp	Selar
79.	Sivodon 1957 [187]	No	Alteración del sueño	Korsakoff, Comportamiento, tremor	STV+ 3V	No estricto
80.	Angelergues 1957 [64]	No	No	Comportamiento, Memoria	STV + 3V	No estricto
81.	Guinet 1961 [83]	Galactorrea	Somnolencia, Fröhlich	No	Hp+T+STV+3V	Pseudo
82.	Pertuiset 1962 [158]	No	No	SNA, Memoria, Comportamiento, COMA	3V	Estricto
83.	C. 2	No	Somnolencia	Temp.	STV+3V	No estricto
84.	C. 3	No	No	No	STV + 3V	No estricto

85.	Maspes 1962[125]	Crecimiento, Sexual	No	No	Hp+ ST	Selar-SS
86.	C.2	Sexual, Crecimiento	No	No	Hp+T	Selar- SS
87.	C. 3	Panhipopit	DI, Sexual, Adiposidad	No	Hp+T+3V	Secundario
88.	C.4	Crecimiento	No	Marcha	Hp +T	Selar+ SS
89.	Rougerie 1962 [177]	No	Fröhlich	Comportamiento	STV + 3V	Secundario
90.	C. 2	No	No	No	3V	No estricto
91.	C. 3	Panhipopit	No	No	Hp	Selar-SS
92.	C. 4	No	Fröhlich	No	STV+3V	No estricto
93.	C. 5	No	No	Marcha	3V	Pseudo
94.	C. 6	Sexual	No	Korsakoff, Comportamiento	STV + 3V	No estricto
95.	C. 7	Panhipopit	No	No	Hp + S	Selar - SS
96.	C. 8	No	DI, Sexual	Comportamiento, Korsakoff	T + STV+ 3V	No estricto
97.	C. 9	Sexual	No	No	STV + 3V	No estricto
98.	C. 10	No	Fröhlich	No	STV + 3V	No estricto
99.	C. 11	Panhipopit	No	No	Hp+ 3V	Pseudo
100.	C. 12	Panhipopit	No	No	Hp + T	Selar - SS
101.	C. 13	Sexual	No	No	Hp + 3V	Pseudo
102.	C. 14	No	Fröhlich	Comportamiento	STV + 3V	No estricto
103.	C. 15	No	No	No	STV +3V	No estricto
104.	C. 16	Crecimiento	Obesidad	No	Hp +T	Selar – SS
105.	C. 17	Panhipopit	No	No	Hp +T	Selar – SS
106.	C. 18	No	No	No	T	SS
107.	C. 19	No	No	No	T	SS
108.	C. 20	Sexual	No	No	T	SS
109.	C. 21	Crecimiento	No	Marcha	STV + 3V	Secundario
110.	C. 22	No	No	No	T +3V	Pseudo
111.	C. 23	Sexual	No	Comportamiento, Korsakoff	T+ STV+ 3V	No estricto
112.	C. 24	Crecimiento	DI	Caquexia	T+ STV + 3V	No estricto
113.	C. 25	No	Obesidad	No	Hp + T+ 3V	Pseudo
114.	C. 26	Panhipopit	DI, Fröhlich	No	Hp + T	Selar - SS

115.	Delay 1964 [64]	No	No	Korsakoff, Comportamiento, SNA	STV- 3V	No estricto
116.	Pecker 1966 [157]	Crecimiento	Sex, DI, Somnolencia	Memoria, Comportamiento, Marcha	T+ STV + 3V	Secundario
117.	C. 2	No	No	Mutismo	3V	Estricto
118.	C. 3	No	Fröhlich, Hyperfagia	Comportamiento	T + STV+ 3V	Secundario
119.	C. 4	No	Amenorrhea, Somnolencia	Comportamiento, Memoria, Incont	STV + 3V	No estricto
120.	C. 5	Astenia	Amenorrea, DI	Memoria, Comportamiento	STV + 3V	No estricto
121.	C. 6	No	Narcol., Somnolencia	No	3V	Estricto
122.	C. 7	No	No	No	3V	Estricto
123.	C. 8	No	Obesidad- hyperfagia, DI	Comportamiento, Korsakoff	STV + 3V	No estricto
124.	C. 9	No	DI	Memoria, Comportamiento, Temp.	STV + 3V	No estricto
125.	C. 10	No	No	Comportamiento	3V	Estricto
126.	Violon 1973 [214]	No	Somnolencia	Comportamiento, Memoria, Mutismo	STV+ 3V	No estricto
127.	C. 2	Astenia	Somnolencia, Fröhlich	Comportamiento, Memoria	T+ STV + 3V	No estricto

Comportamiento: incluye todo tipo de alteraciones psiquiátricas y del comportamiento; **C:** caso; **DI:** Diabetes insípida, **Gluc:** glucosuria; **Hp:** Hipofisis; **Hiperf:** Hiperfagia; **Incont:** incontinencia; **Marcha:** incluyendo alteraciones de la marcha y parkinsonismo; **Mm:** Memoria; **Narcol:** narcolepsia; **Panhipopit:** Panhipopituitarismo; **Pseudo:** pseudointraventricular; **Somnol:** Somnolencia; **SS:** supraselar; **STV:** suelo del tercer ventrículo; **T:** Tallo **Temp:** alteración de la temperatura; **3V:** tercer ventrículo. Modificado de [Castro-Dufourny 2014](#).

de la clínica, $p= 0,012$). En oposición, el diagnóstico del tumor en los pacientes que presentaban clínica característica tanto del síndrome IT como del HT se hizo en una proporción similar en el primer año del inicio de los síntomas y en los 2 años siguientes.

3. Categorización de variables patológica y clasificación topográfica de los craneofaringiomas en la cohorte francesa:

El tamaño del CF podía deducirse de la descripción macroscópica de la lesión en 35 casos (27,5%); en la mayoría de los casos, los tumores presentaban un gran tamaño, entre 4 y 6 cms ($n= 15$ casos, 42,9%). El 40% (14 casos) medían entre 2 y 3,9 cm. La morfología de los CF pudo obtenerse de 34 casos (26,7%) y fue clasificada en los tipos CF elíptico (14 casos, 41%), CF redondo (12 casos, 35,3%) y CF multilobulado (8 casos, 23,5%). Una descripción inequívoca del tipo histológico de los CFs se aportaba en 62 de los casos incluidos en esta cohorte (48,8%). La mayoría de los CFs correspondían a la variante adamantinomatosa (85,5%) mientras el 11,3% correspondían al tipo escamoso-papilar, y en dos únicos casos se describía una estructura mixta adamantinomatosa y escamoso-papilar.

Los compartimentos anatómicos implicados por el tumor pudieron ser identificados por las descripciones de necropsias o actos quirúrgicos en todos los casos (**Tabla 3**). El grado exacto de afectación pudo deducirse de la mayoría de ellos (**Tabla 4**). La hipófisis se hallaba comprimida en 51 casos (46%) y destruida en 17 casos (13,5%). El tallo había sido destruido en 14 pacientes (16,5%). El área correspondiente al infundíbulo había sido remplazada o destruida en 54 casos (43,9%). El resto del suelo del tercer ventrículo estaba invadida o extremadamente destruida por el tumor en 57 (45,6%) pacientes. Por último, el tercer ventrículo había sido invadido, ocupado u obliterado por el tumor en 95 casos (75,4%). De estos, 60 CFs (46,9%) se habían desarrollado primitivamente en el tercer ventrículo (**Gráfica 5**).

Tabla 4: Grado de afectación de las distintas estructuras del eje hipotálamo-hipofisario por el CF:

Nº	Autor / año	Hipófisis	Tallo	Infundíbulo	Suelo 3V	3V
1.	Vieussens 1705[210]	Ocupada	ND	Remplazado	Desplazado	Ocupado
2.	Littre 1707[209]	Comprimida	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
3.	Dehaen 1759[169]	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
4.	Rullier 1823[179]	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Intacto
5.	Magendie 1828[120]	Destruída	Destruído	Remplazado	Remplazado	Ocupado
6.	Vidal 1831 [128]	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
7.	Andral 1832 [5]	Comprimida	ND	Desplazado	Desplazado	Ocupado
8.	Thirion 1835 [203]	Comprimida	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
9.	Lebert 1851 [113]	Comprimida	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
10.	Lancereaux 1859 [21]	Comprimida	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
11.	Tardieu 1866 [200]	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
12.	Galezowski 1866 [78]	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
13.	Mesinga 1897[189]	Ocupada	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Ocupado
14.	Soca 1900[189]	Comprimida	Destruído	Remplazado	Remplazado	Ocupado
15.	Babinski 1900[9, 135]	Comprimida	Destruído	Remplazado	Remplazado	Ocupado
16.	Cestan 1903 [34]	Destruída	Destruído	Remplazado	Desplazado	Ocupado
17.	Caussade 1909 [32]	Destruída	Destruído	Desplazado	Desplazado	Ocupado
18.	Boudet 1910[19]	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
19.	Claude 1917 [38]	Intacta	Intacto	Desplazado	Adelgazado	Ocupado
20.	Lereboullet 1921 [116]	Intacta	Desplazado	Remplazado	Remplazado	Ocupado
21.	Claude 1921 [39]	Comprimida	Destruído	Desplazado	Remplazado	Ocupado
22.	Sainton 1923 [182]	Comprimida	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
23.	Jumentié 1924[93, 204]	Intacta	Intacto	Intacto	Desplazado	Ocupado
24.	C. 2	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
25.	Orzechowski 1925 [137]	Destruída	Destruído	Destruído	Destruído	Ocupado
26.	C. 2	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
27.	C. 3	Comprimida	Desplazado	ND	ND	Ocupado
28.	Cornil 1925 [46]	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Remplazado	Ocupado
29.	V Bogaert 1927-4[205-6]	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
30.	Bourguet 1927 [20]	Comprimida	ND	Desplazado	Desplazado	Ocupado
31.	C. 2	Destruída	ND	Desplazado	Desplazado	ND
32.	Vincent 1929 [211]	Destruída	Desplazado	Intacto	Intacto	Intacto
33.	C. 2	Destruída	Desplazado	Intacto	Intacto	Intacto
34.	C. 3	Destruída	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
35.	Vincent 1931 [212]	Intacta	ND	ND	Desplazado	Ocupado
36.	Rouquier 1931 [178]	Intacta	Intacto	Remplazado	Adelgazado	Ocupado
37.	Obregia 1932 [134]	Intact	Desplazado	Remplazada	Remplazada	Ocupado
38.	Puech 1934 [163]	Destruída	Desplazado	Desplazado	Intacto	Ocupado
39.	C. 2	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
40.	C. 3	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Intacto
41.	C. 4	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Intacto
42.	C. 5	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Intacto

43.	C. 6	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Intacto
44.	Lhermitte 1934 [64]	Intacto	Intacto	Desplazado	Remplazada	Ocupado
45.	Gouriou 1936 [80]	Intacto	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
46.	Claude 1939 [39]	Intacto	Intacto	Intacto	Desplazado	Ocupado
47.	Vincent 1941 [213]	Comprimida	ND	Desplazado	Desplazado	Ocupado
48.	C. 2	Comprimida	ND	Desplazado	Desplazado	Ocupado
49.	C. 3	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
50.	C. 4	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
51.	C. 5	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Intacto
52.	C. 6	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Intacto
53.	Manceaux 1941 [122]	Intacta	Destruído	Remplazado	Remplazado	Ocupado
54.	Klein 1944 [102]	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Ocupado
55.	Launay 1946 [110]	Destruída	ND	Remplazado	Remplazado	Invasido
56.	Coste 1947 [47]	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
57.	Laine 1949 [109]	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
58.	Riese 1950 [174]	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
59.	Boitelle 1952 [18]	Comprimida	Desplazado	Remplazado	Remplazado	Ocupado
60.	Dejean 1952 [63]	Intacto	Desplazado	Remplazado	Remplazado	Ocupado
61.	Aujuriaguera 1954 [1]	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
62.	Kammerer 1955 [97]	Intacta	Intacto	Desplazado	Desplazado	Ocupado
63.	Thiébaud 1956 [202]	Comprimida	Destruído	Desplazado	Desplazado	Ocupado
64.	C. 2	Destruída	ND	Desplazado	Desplazado	Ocupado
65.	Riser 1956 [175]	Intacta	Intacto	Desplazado	Desplazado	Ocupado
66.	Decourt 1957 [62]	Ocupada	ND	Desplazado	Intacto	Intacto
67.	C. 2	Intacta	Destruído	Remplazado	ND	Ocupado
68.	Wertheimer 1957 [220]	Destruída	ND	Intacto	Intacto	Intacto
69.	C. 2	Intacta	Intacto	ND	Remplazado	Ocupado
70.	C. 3	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
71.	C. 4	Comprimida	ND	Intacta	Intacta	Intacta
72.	C. 5	Intacta	ND	ND	Remplazado	Ocupado
73.	C. 6	Comprimida	ND	Intacto	Intacto	Intacto
74.	C. 7	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Remplazado	Ocupado
75.	C. 8	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Remplazado	Ocupado
76.	C. 9	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Ocupado
77.	C. 10	Intacta	Desplazado	Desplazado	Intact	Intact
78.	C. 11	Comprimida	ND	Intact	Intacto	Intacto
79.	Sivadon 1957 [187]	Intacta	Intacto	Desplazado	Remplazado	Ocupado
80.	Angelergues 1957 [64]	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
81.	Guinet 1961 [83]	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Ocupado
82.	Pertuiset 1962 [158]	Intacta	Intacto	Intacto	Intacto	Ocupado
83.	C. 2	Intacta	Intacto	Intacto	Remplazado	Ocupado
84.	C. 3	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
85.	Maspes 1962 [125]	Comprimida	Desplazado	Intact	Desplazado	Intacto
86.	C. 2	Comprimida	ND	Desplazado	Intacto	Intacto
87.	C. 3	Comprimida	Desplazado	Remplazado	Desplazado	Ocupado
88.	C. 4	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Intacto
89.	Rougerie 1962 [177]	Comprimida	Desplazado	Comportamie	Remplazado	Ocupado
90.	C. 2	Intacta	Intacto	Remplazado	Invasido	Invasido

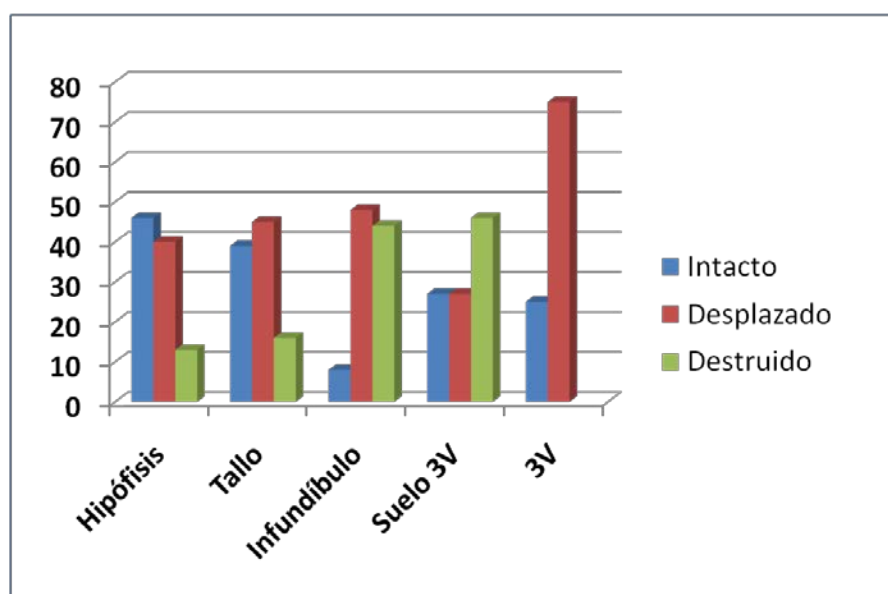
91.	C. 3	Destruída	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
92.	C. 4	Intacta	Desplazado	Remplazado	Intacto	Ocupado
93.	C. 5	Intacta	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Ocupado
94.	C. 6	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
95.	C. 7	Destruída	Destruído	Desplazado	Intacto	Intacto
96.	C. 8	Comprimida	Destruído	Remplazado	Remplazado	Ocupado
97.	C. 9	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
98.	C. 10	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
99.	C. 11	Destruída	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Ocupado
100.	C. 12	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
101.	C. 13	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Ocupado
102.	C. 14	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
103.	C. 15	Intacta	Intacto	Remplazado	Intacto	Ocupado
104.	C. 16	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
105.	C. 17	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
106.	C. 18	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
107.	C. 19	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
108.	C. 20	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
109.	C. 21	Intacta	Desplazado	Desplazado	Remplazado	Ocupado
110.	C. 22	Intacta	Desplazado	Desplazado	Desplazado	Ocupado
111.	C. 23	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
112.	C. 24	Intacta	Destruído	Remplazado	Remplazado	Ocupado
113.	C. 25	Comprimida	Desplazado	Desplazado	Intacto	Intacto
114.	C. 26	Destruída	Destruído	Desplazado	Intacto	Intacto
115.	Delay 1964 [64]	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
116.	Pecker 1966 [157]	ND	Desplazado	Remplazado	Remplazado	Ocupado
117.	C. 2	Intacta	Intacto	Desplazado	Desplazado	Ocupado
118.	C. 3	Comprimida	ND	Desplazado	Remplazado	Ocupado
119.	C. 4	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
120.	C. 5	Intacta	ND	Remplazado	Remplazado	Ocupado
121.	C. 6	Intacta	Intacto	Desplazado	Desplazado	Ocupado
122.	C. 7	Intacta	Intacto	Desplazado	Desplazado	Ocupado
123.	C. 8	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
124.	C. 9	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado
125.	C. 10	Intacta	Intacto	Desplazado	Desplazado	Ocupado
126.	Violon 1973 [214]	Intacta	Intacto	Desplazado	Remplazado	Ocupado
127.	C. 2	Intacta	Intacto	Remplazado	Remplazado	Ocupado

C: caso; **ND:** no disponible; **3V:** tercer ventrículo.

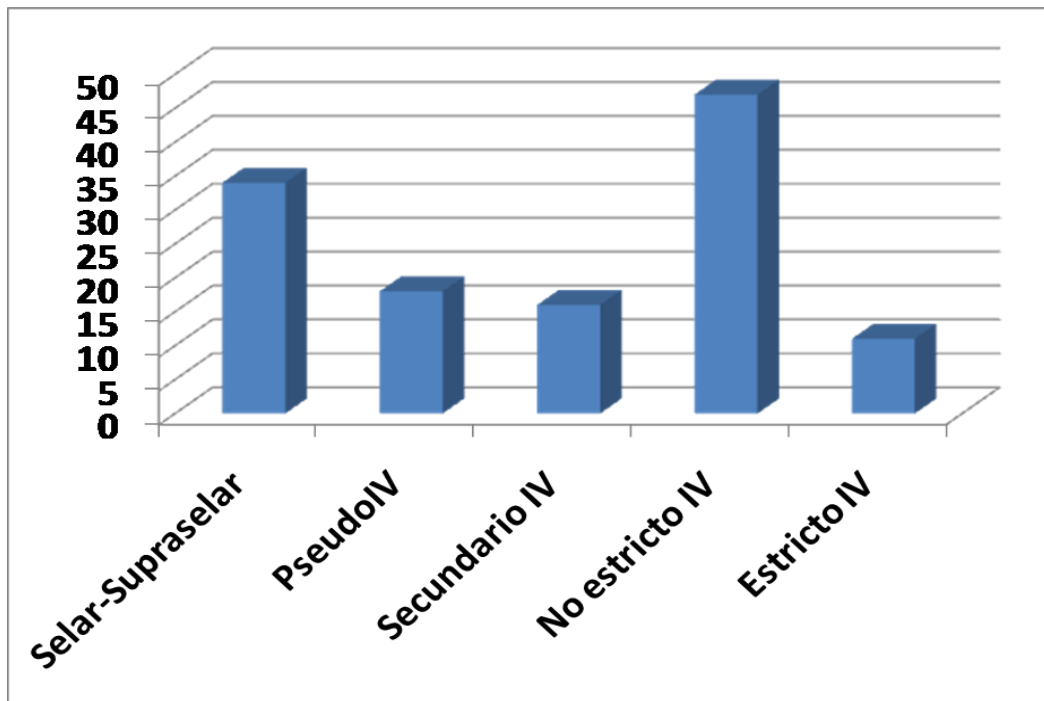
En esta cohorte de CFs la prevalencia de lesiones que implicaban en exclusividad los compartimentos selar y supraselar representaban el 26,8% (n=34). De acuerdo al sistema de clasificación topográfica de CFs intraventriculares propuesta por Pascual en estudios anteriores (Pascual 2004, 2008, 2011, 2013) (**Figura 14**), en la mayoría de casos (n=47, 37,3%) el CF había remplazado el área infundíbulo-tuberal del suelo del tercer ventrículo (STV) mientras crecía hacia la luz del tercer ventrículo (3V), correspondiendo este tipo de crecimiento a la categoría de *no estrictamente intraventricular* (NEIV). En estos casos, la lesión causa una disrupción o defecto de continuidad en el STV que podía ser evidenciado intraoperatoriamente o en las muestras de cerebro entero procedentes de la necropsia tras extraer el tumor del cerebro.

Gráfica 5: Grado de afectación de cada estructura expresado en porcentajes.

Para el tercer ventrículo (3V) sólo se ha considerado intacto u ocupado.



Sólo 11 tumores incluidos en esta cohorte correspondían a CFs estrictamente intraventriculares (EIV) (8,7%) o tumores que se desarrollan primitivamente en el tercer ventrículo, por encima de un STV intacto. El resto de CFs correspondían a lesiones que ocupaban a la vez los compartimentos supraselar y del tercer ventrículo, con o sin extensión a la silla turca. Algunos de estos CFs supraselares, que simulaban una localización intraventricular al empujar hacia arriba el STV intacto, correspondían a lesiones pseudointraventriculares (PIV) (n=18, 14,2%). Otras habían invadido el 3V tras romper el STV, por lo que correspondían a los CFs secundariamente intraventricular (SIV) n=16, (12,6%) (**Gráfica 6**).



Gráfica 6: Frecuencia en valores absolutos de cada topografía tumoral
 IV: intraventricular

4. Correlaciones entre los diversos síntomas clínicos descritos en la cohorte francesa de craneofaringiomas:

Se investigó de forma sistemática las relaciones bivariantes entre los principales síntomas endocrinológicos, neurológicos y neuropsiquiátricos presentados por los pacientes incluidos en esta serie. Las relaciones más destacables se recogen en la **Tabla 5**.

Las **alteraciones visuales** se asociaban de forma significativa con los síntomas endocrinológicos secundarios a déficits hormonales ($p=0.005$), mientras que no se asociaban con los síntomas neuroendocrinos característicos del síndrome infundíbulo-tuberal (DI, síndrome de Fröhlich y alteraciones del sueño) ni con aquellos sugestivos de disfunción hipotalámica, como son alteraciones del comportamiento o de la memoria. Este resultado sugiere que las lesiones desarrolladas en las cisternas selar y supraselar suelen afectar de forma conjunta al quiasma óptico y a la glándula pituitaria y/o su tallo, mientras que lesiones que implican al STV y al hipotálamo respetan dichas estructuras con más frecuencia.

El diagnóstico del **síndrome de Fröhlich** se hizo junto al de hipersomnia en 8 de 22 casos (36,5%) mientras sólo 3 de 39 pacientes con hipogonadismo aislado mostraban una somnolencia anormal (7,5%). La obesidad aislada no se relacionó con las alteraciones del sueño. El síndrome de Fröhlich tenía una prevalencia similar entre los pacientes que presentaban o no síntomas psiquiátricos. Este dato apoya localizaciones diferentes de lesión anatómica para el síndrome de Fröhlich y la clínica psiquiátrica. El síndrome de Fröhlich coexistía en un mismo paciente junto con alteraciones del SNA, en el 22% de los casos de síndrome de Fröhlich ($p=0,014$), y en 18% con las alteraciones de la temperatura ($p=0,07$). La obesidad estaba presente sólo en el 2,5% de los pacientes con alteraciones endocrinas mientras que se daba en el 15% de los pacientes sin déficits endocrinos ($p=0,012$). De nuevo este dato sugiere un origen anatómico distinto para la obesidad y el hipopituitarismo.

El diagnóstico de **DI** se hizo con mayor frecuencia entre los pacientes que mostraban un sueño diurno patológico, en el 24%, comparado con aquellos que no presentaban esta alteración (11%), aunque esta diferencia no resultó ser significativa ($p=0,079$). Sin embargo, la presencia de alteraciones del sueño (somnolencia diurna anormal o insomnio) se asoció también significativamente con la aparición de afectación cognitiva o psiquiátrica, como cambios en el carácter o comportamiento del paciente ($p<0,001$) así como defectos de la memoria a corto plazo similares al síndrome de Korsakoff ($p=0,004$). Estos dos resultados reflejan la implicación de estructuras hipotalámicas situadas en un nivel más alto que el área infundíbulo-tuberal en la aparición de alteraciones del sueño. En la misma línea, la somnolencia diurna, tanto aislada como asociada a insomnio, se relacionó significativamente con déficits en el control de la temperatura corporal y del SNA. Sólo 3 de 94 pacientes sin alteraciones del sueño tenían una afectación del control de la temperatura corporal (3,2%), frente a los 8 de 33 pacientes con alteraciones del sueño (21%) ($p=0,003$). Las alteraciones del sueño en su conjunto (somnolencia e insomnio) se relacionaron con alteraciones de la marcha ($p=0,46$).

Las **afectaciones psiquiátricas** y los defectos de **memoria** se daban de forma conjunta, y tan sólo en 1 de 31 pacientes con cuadro amnésico no existía deterioro cognitivo o del comportamiento ($p<0,001$). A la inversa, una alta proporción de pacientes con síntomas endocrinos de origen hipofisario no asociaban alteraciones psiquiátricas (61%), un dato que apunta a que los CFs que causan hipopituitarismo se

Tabla 5: Correlación entre las variables epidemiológicas, clínicas, patológicas y topográficas analizadas en la cohorte francesa de CFs

Variable	Valor de p	Relación específica
Relacionada con la edad		
Tipo de síndrome/síntomas	< 0.001	Mayor prevalencia de alteraciones del sueño en adultos mayores de 21 años
	0.001	Mayor prevalencia de alteraciones psiquiátricas en mayores de 41 años
	0.004	Mayor prevalencia de Sdre de Fröhlich entre 21-40 años
	0.005	Mayor prevalencia de Sdre Hipotalásmico entre 41-60 años
	0.015	Mayor prevalencia de Sdre Hipofisario entre 9-40 años
Relacionada con la histología del CF	0.007	100% CF escamoso – papilar con síntomas psiquiátricos
	0.044	100% CF escamoso – papilar con Sdre Hipotalámico
Relacionada con las estructuras implicadas		
Hipófisis involucrada	< 0.001	Menor prevalencia de síndromes IT e hipotalámico
	< 0.001	Menor prevalencia de alteraciones psiquiátricas
	< 0.001	Mayor prevalencia de hipogonadismo
	0.001	Mayor prevalencia de alteraciones endocrinas
	0.012	Mayor prevalencia de alteraciones visuales
	0.048	Menor prevalencia de DI
Tallo involucrado	< 0.0001	Menor prevalencia de síndrome hipofisario con tallo intacto
	0.001	Mayor prevalencia de alteraciones endocrinas y visuales
STV involucrado	< 0.0001	Mayor prevalencia de síndromes IT e hipotalámico
	< 0.001	Menor prevalencia de Sdre hipofisario
	< 0.001	Mayor prevalencia de alteraciones psiquiátricas, mnésicas y del sueño
	0.001	Mayor prevalencia de síndrome de Fröhlich
	0.036	Mayor prevalencia de DI
	0.023	Mayor prevalencia de alteraciones de la marcha
Topografía del CF		
	< 0.001	Mayor prevalencia de síndromes IT e hipotalámico en CFs EIV, NEIV y SIV
	< 0.001	Mayor prevalencia de síndrome hipofisario en CFs Selar-SS
	< 0.001	Mayor prevalencia de alteraciones visuales en CFs PseudoIV y Selar-SS
	< 0.001	Mayor prevalencia de hidrocefalia en CFs SIV y NEIV
	< 0.001	Mayor prevalencia de alteraciones del SNA, temperatura y sueño en CFs NEIV y SIV
Cerca de la significancia		
Histología CF	0.060	Mayor prevalencia de alteraciones de la marcha en escamoso papilar
	0.076	Mayor prevalencia de alteraciones del sueño en escamoso-papilar
Estructura involucradas	0.051	Mayor prevalencia de síndrome hipotalámico con tallo intacto
	0.061	100% de los casos con afectación del 3V presentan alteraciones SNA
No significativo	--	Afectación del tallo no relacionada con DI ni Síndrome IT Hidrocefalia no relacionada con la somnolencia

CF: Craneofaringioma; **DI:** Diabetes insípida; **EIV:** estrictamente IV **IT:** Infundíbulo-tuberal; **IV:** intraventricular; **NEIV:** no estrictamente IV; **Sdre:** Síndrome; **SIV:** secundariamente IV; **SNA:** Sistema nervioso autónomo; **SS:** supraselar [Castro-Dufourny 2014].

situarían en una posición anatómica inferior que los que producen alteraciones psiquiátricas, por debajo del 3V y el hipotálamo ($p=0.07$). Dos tercios de los pacientes con DI mostraban alteraciones de la conducta ($p=0.071$), lo que sugiere que en estos casos la causa de la DI sería un daño en los núcleos o tractos hipotalámicos localizados a un nivel anatómico más alto que el tallo pituitario. Junto a las afectaciones psiquiátricas, se observó que los déficits de memoria se asociaban significativamente con alteraciones del equilibrio de la marcha ($p=0.007$) y con DI ($p=0.014$). Un tercio de los pacientes con deterioro de la memoria presentaban marcha anormal, y sin embargo este último síntoma sólo aparecía en 9% de los pacientes con funciones mnésicas normales. En los pacientes con DI, los defectos de memoria estaban así mismo presentes en el 50%, mientras que los déficits mnésicos se evidenciaron sólo en el 20% de los pacientes con un metabolismo hídrico normal. Entre los pacientes que presentaban datos sugestivos de disfunción del SNA, el 80% lo hacían en asociación con síntomas psiquiátricos ($p=0.042$). El 90% de los pacientes que padecían afectación del control de la temperatura corporal sufrían de cambios bruscos del comportamiento y/o del estado de ánimo ($p=0.005$). En todos los pacientes que padecían estados severos de alteración de la consciencia o coma ($n=8$), este cuadro había sido precedido de afectación psiquiátrica ($p=0.001$).

5. Correlación de los síntomas clínicos con otras características epidemiológicas y tumorales de los pacientes en la cohorte francesa:

La mayoría de los síntomas no se relacionaban con la edad o el sexo de los pacientes, salvo en el caso de las afectaciones psiquiátricas, que se observaban mayoritariamente en los adultos, especialmente en el grupo de mayor edad (en 65% de los pacientes entre 41-60 años y en 75% de los pacientes mayores de 61 años, $p<0.001$). Los defectos de memoria eran más prevalentes en los adultos entre 41 y 60 años (50% de los pacientes, $p=0.001$). En contraposición, la clínica endocrinológica se relacionaba significativamente con la infancia y más especialmente con la adolescencia, estando presentes en 87% de los pacientes entre 9 y 20 años ($p=0.001$).

Las **alteraciones visuales** eran el síntoma que más contribuía a un diagnóstico precoz de la lesión, de forma que el 72% de los pacientes que padecían afectación visual diagnosticados antes de los 3 años de evolución $p=0.027$, frente a sólo el 61% de los pacientes con clínica endocrinológica $p=0.023$. Los síntomas visuales ocurrían asociados significativamente con CFs que afectaban al tallo hipofisario (en 84%, $p=0.001$) o la glándula pituitaria (82%, $p=0.012$). Las topografías relacionadas predominantemente con la clínica visual eran el CF secundariamente intraventricular (SIV) (en 94%), el selar/supraselar (en 80%), y el pseudointraventricular (PIV) (77%) ($p=0.002$).

La **cefalea** se asociaba de forma significativa con hidrocefalia, en 75% de los casos ($P<0,001$), pero no se relacionó con el tamaño del tumor, un resultado que sugiere la mayor influencia de la localización del tumor sobre el tamaño tumoral como etiología de la hidrocefalia. La cefalea también se asoció significativamente a la afectación del 3V por el tumor (en CFs estricta- y no estrictamente intraventriculares) e inversamente a la afectación de la silla turca ($p<0,001$). Entre los pacientes que presentaban CFs estrictamente intraventriculares, el 83% padecían cefalea, mientras que sólo el 35% de los pacientes con tumores selar-supraselares la padecían ($p=0,003$).

Los **síntomas endocrinológicos** no se asociaban con el tamaño tumoral o el tipo histológico. Anatómicamente, la implicación de la glándula pituitaria o de su tallo por el tumor se asoció significativamente con estos síntomas en 83% y 79% de los casos respectivamente ($p<0,001$), pero sólo en 55% de las lesiones que involucraban el tercer ventrículo ($p=0,003$). En concordancia con esto, el 69% de las lesiones que afectaban a la glándula hipofisaria presentaban hipogonadismo ($p<0,001$), pero no se observó relación entre dicho hipogonadismo y la implicación de las demás estructuras, bien sea el tallo, STV o 3V. En relación a la topografía de la lesión, 85% de los tumores selar-supraselares presentaban síntomas endocrinológicos en general ($p=0,003$), como el hipogonadismo (presente en 60% de las lesiones selar-supraselares, $p<0,001$) mientras que únicamente 25% de los estrictamente intraventriculares (EIV) se acompañaban de dichos síntomas y ninguno de ellos se acompañaba de hipogonadismo.

El **síndrome de Fröhlich** ocurría predominantemente en el intervalo entre 21 y 40 años de edad (70% de los casos de síndrome de Fröhlich) ($p=0,005$). Se asociaba de forma casi estadísticamente significativa con hidrocefalia (74% de los casos, $p=0,057$).

El síndrome de Fröhlich no se relacionó con la variante histológica del tumor. Este ocurrió predominantemente cuando el STV estaba afectado por el tumor, (en 87% de los casos de síndrome de Fröhlich, $p=0.001$). El 3V también estaba involucrado en el 91% de los casos, aunque esta relación no resultó estadísticamente significativa ($p=0,61$). Así mismo este síndrome apareció predominantemente asociado con la topografía no estrictamente intraventricular (54%) seguida por la secundariamente intraventricular en 18% ($p= 0.093$, no significativo) mientras que sólo se observó en 9% de los tumores selar-supraselares.

La **obesidad aislada** no se relacionó con el sexo, edad, hidrocefalia, tamaño o forma tumoral o tipo histológico. No se asoció con la afectación de ninguna estructura del eje hipotálamo- hipofisario (glándula pituitaria, tallo, STV o 3V). Tampoco se relacionó con ninguna topografía concreta del tumor (lo que sugiere una diferencia entre la obesidad asociada al síndrome de Fröhlich y la obesidad secundaria a un desbalance energético de otra etiología).

La diabetes insípida (DI) no se relacionó con ninguna variable salvo con el tipo de estructura del eje hipotálamo-hipofisario involucrada. En 79% de los casos de DI la hipófisis permanecía intacta anatómicamente ($p=0.058$). No se relacionó con la afectación del tallo ni de la hipófisis. Sin embargo sí se observó una relación estadísticamente significativa con la afectación del STV (en 83%, $p=0.036$). Se observó una afectación del 3V en 95% de los pacientes con DI ($p=0.041$). El 89% de los pacientes con DI presentaban CFs con una topografía secundaria-, estricta- o no estrictamente intraventricular, lesiones todas ellas que causan presión o destrucción del STV. En concreto el 61% presentaban una topografía NEIV.

Las alteraciones del **sueño** (somnia y/o insomnio) se daban de forma significativa más frecuentemente en los pacientes incluidos en el intervalo de 21 a 60 años ($p=0.029$). No se relacionaron con la hidrocefalia ($p=0.21$) ni con el tamaño del tumor o su forma; sí se apreció una relación cercana a la significancia estadística con el tipo histológico del tumor, (de 7 casos de tumor papilar, 5 presentaban disregulación del sueño, en contraste con solamente 15 de los 53 adamantinomatosis, $p=0.076$). En cuanto a las estructuras afectadas, la mayoría de los pacientes con alteraciones del sueño conservaban una hipófisis intacta (74%), y, a la inversa, sólo el 17% de todos los que presentaban afectación de la glándula pituitaria referían síntomas de afectación del

sueño ($p=0,024$). Las alteraciones del sueño no se relacionaron con la afectación del tallo pituitario pero sí con la del STV (91%) y la del 3V (100%) ($p<0.001$). Estos síntomas se relacionaron significativamente con la topografía del CF, observándose una topografía del subgrupo NEIV en 49% de los casos de alteración del sueño, EIV en 23% y SIV en 17% ($p<0,001$). Entre los CFs no estrictamente y los secundariamente intraventriculares, el 36% presentaban alteraciones del sueño y entre las lesiones estrictamente intraventricular lo hacían el 66%.

Los **síntomas psiquiátricos** se relacionaban significativamente a la histología del tumor, ya que el 100% de los casos con CFs escamoso-papilar presentaban clínica psiquiátrica ($p=0.008$). En todos los pacientes que presentaban síntomas psiquiátricos la lesión involucraba el 3V y en el 88% el suelo del tercer ventrículo ($p<0.001$), pero tan sólo en el 35% y el 20% de los casos el tumor implicaba el tallo pituitario ($p=0.008$) o la hipófisis ($p<0.001$).

Los **déficits mnésicos** no se relacionaron con la presencia de hidrocefalia o el tamaño del tumor. Se objetivaban de forma predominante entre los CFs del tipo escamoso-papilar, en el 71% de ellos, mientras únicamente el 20% de los CFs adamantinomatosos presentaban alteraciones de la memoria ($p=0.011$). La implicación del 3V y del STV se daba en el 100% y el 93%, respectivamente, de los pacientes con alteraciones de la memoria ($p<0.001$). La topografía tumoral que presentaba predominantemente clínica mnésica era la no estrictamente intraventricular (47%, $p<0.001$), mientras que tan sólo el 25% de los estrictamente intraventriculares se asociaban al déficits de la memoria.

En cuanto a las alteraciones funcionales del **SNA**, únicamente en un caso de 10 la hipófisis se hallaba afectada ($p=0.043$), en contraste con el hecho de que en todos los casos estaba implicado el 3V ($p=0.06$); sin embargo no se halló una relación estadísticamente significativa con la afectación del STV (que se producía sin embargo en 8 de 10 casos). Se halló una fuerte relación entre los síntomas de disfunción del SNA y la topografía de los CFs, con la mitad de los casos pertenecientes al grupo de los NEIV y la otra mitad a los EIV ($P<0.001$).

Las alteraciones de la **temperatura** se relacionaban con el tipo histológico de la lesión. Entre los CFs papilares, en 3 de los 7 se objetivaban pérdida del control de la temperatura corporal en contraste con sólo 5 de los 53 tumores adamantinomatosos

(43% vs 10%, $p=0,036$). En el 91% de los casos, la hipófisis permanecía íntegra ($p=0,043$), mientras que en en la inmensa mayoría (91% de los casos, $p=0,005$) se observaba afectación del STV y en todos ellos estaba implicado el 3V ($p=0,61$). La disregulación térmica ocurría en CFs no estrictos (5 de los 10 pacientes con afectación del control de la temperatura), CFs estrictos (4 pacientes) y secundariamente intraventricular (1 caso) ($p=0,003$).

La **caquexia** (7 casos) se objetivó en 100% de los casos en pacientes varones ($p=0,041$). La mitad de ellos eran niños ($p=0,012$). No se relacionó con la presencia de hidrocefalia, forma o tamaño del tumor, ni afectación del tallo o de la hipófisis. En 100% de los casos de caquexia, el 3V estaba involucrado. No se halló relación con la topografía pero tres casos eran CFs no estrictos, dos pseudointraventriculares, uno estrictamente intraventricular y otro secundariamente intraventricular.

Las alteraciones de la **marcha** no se relacionaron con hidrocefalia, edad o sexo. En 4 de 7 lesiones papilares existía desequilibrio de la marcha. ($p=0,06$). Se observó afectación del STV y el 3V, en 84% y 94% de los casos respectivamente ($p=0,021$ y $p=0,023$). Se asociaba con las topografías no estrictamente (53%) y la secundariamente intraventricular (26%) ($p=0,041$). Entre las lesiones estrictamente intraventriculares, un 17% presentaba este síntoma.

La clínica **neurológica** no se correlacionó con la presencia de hidrocefalia ni con el tamaño, forma o histología. Sí se relacionó estadísticamente con la afectación del STV, en el 88 % ($p=0,001$), y con la del tercer ventrículo, en el 92% ($p=0,013$). También se observó en asociación con la topografía no estrictamente intraventricular, en 54%, y con la estrictamente intraventricular en 19% de los casos. Entre los CFs NEIV, 30% presentaban síntomas neurológicos, pero entre las lesiones estrictamente intraventriculares (EIV) 41% referían esta clínica ($p=0,015$).

Las **crisis epilépticas** se relacionaban con la implicación del STV por el tumor, ya que en todos los casos el STV ($p=0,041$) y el 3V estaban afectados. A pesar de ellos no se halló una relación estadísticamente significativa en cuanto a la topografía.

Por último, los infrecuentes síntomas de afectación **talámica** se observaron en las lesiones NEIV (3 casos) y EIV (2 casos) ($p=0,141$, no significativo).

6. Correlación entre el tipo de síndrome clínico y la topografía de la tumoración en la cohorte francesa de craneofaringiomas:

La topografía estrictamente intraventricular se diagnosticó predominantemente entre pacientes adultos, con el 90% de estas lesiones descritas en pacientes mayores de 21 años. Los CFs no estrictamente intraventriculares se observaron también de forma más frecuente entre adultos, en el 73%. Por contraste, se halló una distribución bimodal para las lesiones selar/supraselares, con aproximadamente la mitad de los casos observados en niños/adultos jóvenes y la otra mitad en adultos.

Una relación cercana a la significancia estadística se puso de manifiesto entre la topografía de los CFs y su variante histológica, ya que ningún tumor selar/supraselar o con localización pseudointraventricular pertenecía al tipo escamoso-papilar, un tipo histológico que se distribuía de forma homogénea entre los de topografía EIV y los NEIV (3 casos en cada topografía) ($p=0,57$). El tamaño y forma de los craneofaringiomas resultaron ser variables no relacionadas con la presencia de un determinado síndrome clínico. El CF de tipo escamoso-papilar se asoció con presencia de síndrome hipotalámico en todos los casos (100%, $p=0.048$), un dato que se debe a la posición en un nivel más alto, dentro del tercer ventrículo, que presentan en general este tipo de lesiones, en contraposición a la ubicación selar/supraselar, más baja, de los CF de la variante histológica adamantinomatosa.

La topografía de los CFs se asoció igualmente con la presencia de hidrocefalia ($p<0,001$). La mayoría de tumores selar/supraselares (85%) no asociaban hidrocefalia, mientras que las demás categorías topográficas presentaban hidrocefalia con prevalencias entre el 63% (NEIV) y el 75% (EIV).

Se halló una fuerte relación significativa entre la topografía del CF y el tipo de síndrome clínico que presentaban los pacientes en esta serie ($p<0,001$) (**Gráfica 7**). El síndrome hipofisario estaba presente en los CFs de localización selar y/o supraselar en el 82% de los casos. A la inversa, los síntomas de insuficiencia pituitaria sólo se describían en 17% de los CFs estrictamente intraventriculares. La proporción de CFs infundíbulo-tuberales o no estrictamente intraventriculares – lesiones primitivamente

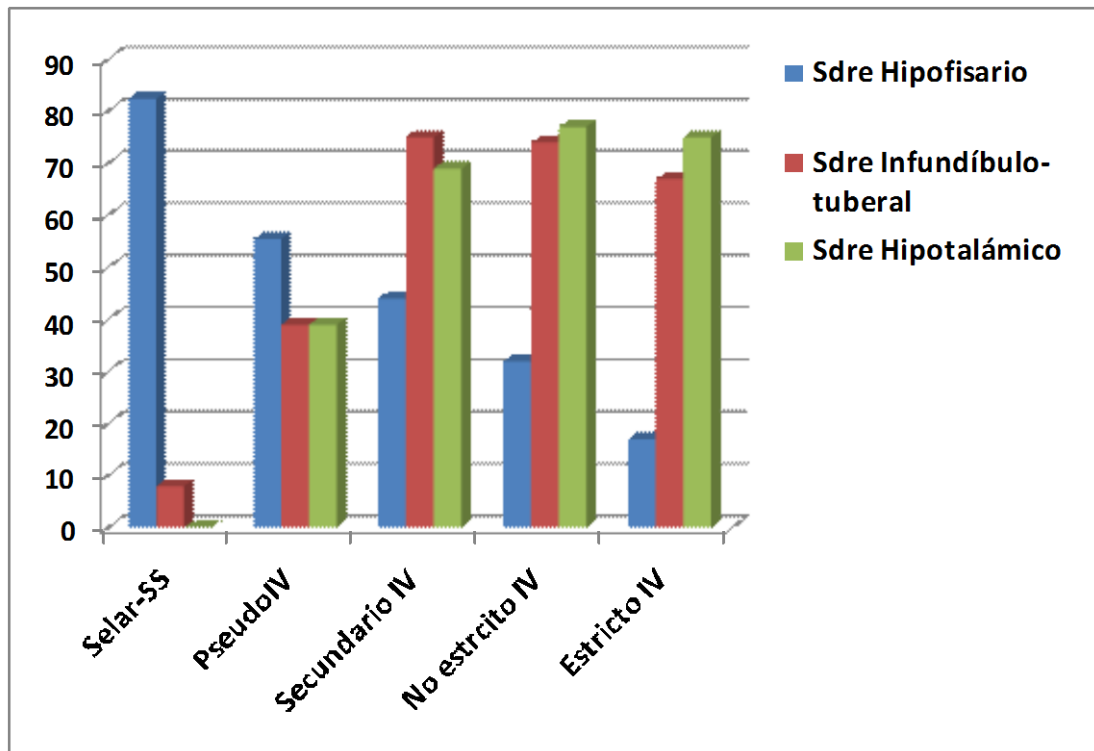
desarrolladas en el suelo del tercer ventrículo- que mostraban síntomas de hipopituitarismo se hallaban en un punto intermedio entre las otras categorías (32%) (**Gráfica 7**).

El **síndrome infundíbulo-tuberal** era mucho más prevalente en las tres categorías topográficas de CFs que implican al 3V, es decir, entre las lesiones que invaden el 3V a través de su suelo (CFs secundariamente intraventriculares, 75%), entre las lesiones realmente originadas dentro del suelo del tercer ventrículo que eventualmente han remplazado el área infundíbulo-tuberal (CFs no estrictamente intraventriculares, 74%) y por último entre las lesiones estrictamente intraventriculares (67%). Al contrario, sólo el 8% de los pacientes que albergaban CFs selar/supraselares presentaban síntomas relacionados con la disfunción de la región infundíbulo-tuberal.

Ninguno de los CFs con una localización exclusivamente selar/supraselar manifestaba clínica psiquiátrica, autonómica o de afectación de la marcha típicas del **síndrome hipotalámico** ($p<0,001$). Este síndrome se observó sobre todo asociado con las mismas categorías topográficas de CF que causaban el síndrome infundíbulo-tuberal, es decir, con las categorías no estrictamente intraventricular o infundíbulo-tuberal (77%), estrictamente intraventricular (72%), y secundariamente intraventricular (69%).

Con respecto a los compartimentos involucrados por el tumor, la ausencia de ocupación tumoral de la silla turca o la evidencia de la integridad anatómica de la hipófisis era un predictor de ausencia de síndrome hipofisario, y a la inversa el 81% de los pacientes sin síntomas hipofisarios presentaban una silla turca libre de tumor. Esta integridad de la glándula pituitaria se asociaba también con la presencia tanto de síndrome infundíbulo-tuberal (71%) como síndrome hipotalámico (81%) ($p<0,0001$).

La integridad anatómica del tallo hipofisario se relacionaba estadísticamente con la ausencia de síndrome hipofisario ($p<0,0001$). A la inversa, la integridad de esta estructura se observaba en la mayoría de los casos con síntomas hipotalámicos ($p=0.033$). El estado anatómico del tallo pituitario no se relacionó con la presencia o no de síntomas infundíbulo-tuberales, un dato que indica que la implicación directa del infundíbulo y del STV por el tumor eran el origen fundamental de este grupo de síntomas.



Gráfica 7: Presencia de cada síndrome en función de las distintas topografías, en porcentajes. IV: intraventricular; Sdre: Síndrome

La implicación anatómica o la infiltración tumoral del STV por el tumor se asoció significativamente con la presencia tanto de síndrome infundíbulo-tuberal como del hipotalámico ($p < 0.0001$) y con la ausencia de insuficiencia hipofisaria ($p < 0.001$). la ocupación del 3V por el CF se objetivó en todos los pacientes con síndrome hipotalámico y en el 95% de los pacientes con síndrome infundíbulo-tuberal ($p < 0.0001$). A la inversa, síndrome hipofisario no se relacionaba con la invasión tumoral del 3V.

7. Tipo de intervención quirúrgica, grado de resección y factores predictivos del pronóstico postoperatorio en la cohorte francesa de craneofaringiomas:

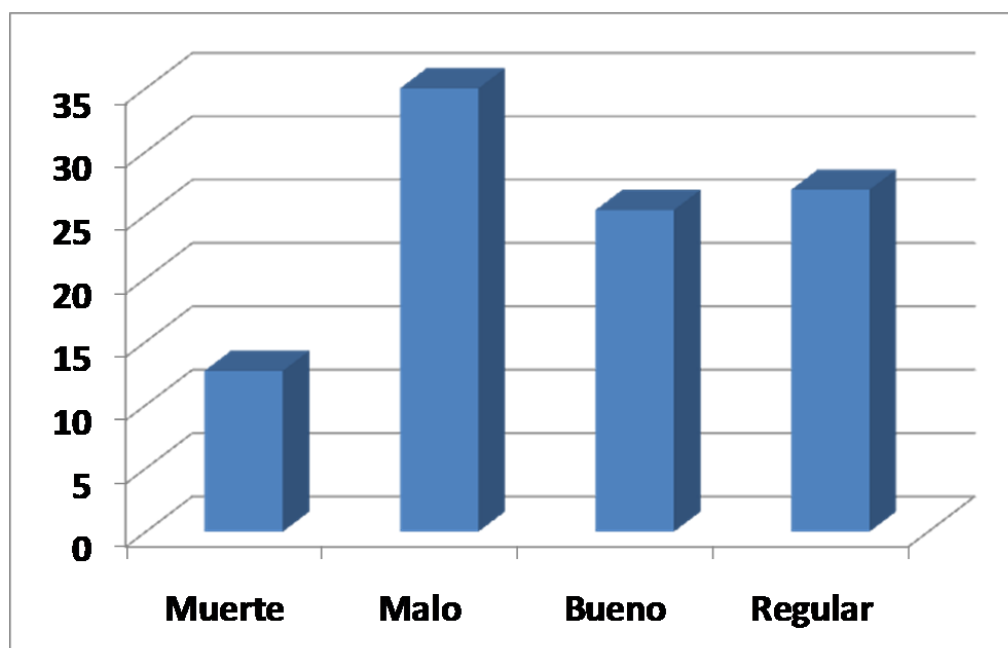
De los 127 casos descritos en la literatura francesa, 71 habían sido sometidos a intervención quirúrgica, frente a 55 que sólo aportaban datos de autopsias. Entre los casos en que se había procedido a una intervención quirúrgica, 65 aportaban información sobre dicho acto que se podía analizar. Los casos eran todos posteriores a

1921 (**Tabla 6**). La vía de abordaje estaba descrita en 58 casos. La más utilizada por los neurocirujanos franceses del siglo XX fue la frontal o subfrontal, en un 69% de los casos, seguida de lejos por la transventricular-transcallosa en 10%, la frontotemporal y las técnicas paliativas en el 8,6% cada una y la transesfenoidal que sólo se realizó en un caso.

El grado de resección, descrito en 61 casos, fue parcial en la mayoría de los casos (49,2%), seguido por una resección total en el 41%. En un 10% no se realizó resección alguna, realizándose sólo una técnica descompresiva.

El seguimiento clínico de los pacientes sólo abarcó un corto periodo de tiempo tras el tratamiento quirúrgico en la mayoría de los casos: el 47,5% sólo fueron seguidos durante un periodo inferior a 3 meses y un 10% durante un periodo entre 3 y 12 meses. El 19,7% lo fue durante 1 a 3 años, mientras que el 23% fue seguido durante más de 3 años.

En cuanto al pronóstico, el 12,7% de los paciente fallecieron en las primeras horas de la cirugía, un 35% presentó un mal pronóstico con un daño severo de los núcleos del hipotálamo incompatible con la vida, mientras un 25,4% y un 27% presentaron una evolución postquirúrgica regular o buena (**Gráfica 8**).



Gráfica 8: Pronóstico postquirúrgico de los 65 pacientes con datos de cirugía, expresado en porcentajes

Tabla 6: Resumen de los datos de los procedimientos quirúrgicos de la cohorte francesa de CFs, 1705-1973

Nº	Autor / año	Tamaño (cm) / Forma / Tipo	Vía de acceso	Grado de resección	Pronóstico	Tiempo de seguimiento
1.	Claude 1921 [39]	3.5/Multilob/Ad	Trepano D	Nula	Muerte PostIQ	0
2.	Orzechowski 1925[137]	5*2.3/elíptico/Ad	Descompresiva	Nula	Muerte PostIQ	0
3.	C. 3	ND/ND/Ad	Descompresiva de Cushing	Nula	Buena	años
4.	Bourguet 1927 [20]	1.5/ND/Ad	Frontal medio	Parcial	Mala, muerte tras 18m	18m
5.	C.2	No disponible	Occipital + Temporal	Nula	Muerte PostIQ	0
6.	Vincent 1931 [212]	ND/Multilob/Ad	Frontotemporal	Parcial	Buena	9m
7.	Obregia 1932 [134]	5 *6/redondo/Ad	Frontoparietotemporal D		Mala	días
8.	Puech 1934 [163]	3.5/ND/Ad	Frontal D	Parcial	Buena	1a
9.	Manceaux 1941 [122]	2.5+1.75/elíptico /Ad	Trepano descompresor	Nula	Mala, Muerte	3d
10.	Klein 1944 [102]	ND/ND/Mixto	Frontal, por Monro	Total	Mala, Muerte	45d
11.	Launay 1946 [110]	ND/ND/Ad	Frontal D	Parcial	Mala, Muerte	1a
12.	Coste 1947 [47]	2/ND/Ad	Frontal I	Total	Bueno	2 m
13.	Laine 1949 [109]	5 /ND/ND	Frontal	Parcial	Malo, Muerte	20d
14.	Dejean 1952 [63]	ND/ND/Ad	Bifrontal	Total	Bueno	6m
15.	Aujuriaguera 1954[1]	No disponible	No disponible	Parcial	Buena (Muerte tras 14 a)	14 a
16.	Riser 1956 [175]	3/elíptico / Ad	Frontal D	Parcial	Bueno	Nd
17.	Decourt 1957 [62]	No disponible	No disponible	Parcial	Regular, DI	Nd
18.	C. 2	No disponible	No disponible	Parcial	Regular, DI	Nd
19.	Guinet 1961 [83]	ND /ND /Ad	Frontal	Parcial	Regular, Di	1m
20.	Pertuiset 1962 [158]	ND /ND /Ad	Frontal	Nd	Muerte PostIQ	0
21.	C. 2	ND /ND /Pp	Frontal derecha	Parcial	Bueno, Muerte tras 2a	2a
22.	C. 3	ND/ ND/ Ad	No disponible	Parcial	Mala (Rotura STV), Muerte	14m
23.	Maspes 1962 [125]	ND /ND /Ad	Frontal	Parcial	Nd	9 a

24.	C. 2	>4/ND /Ad	Frontoparietal izq	Parcial	Nd	na
25.	C. 3	ND /ND /Ad	Derivación	Nula	Buena	11 a
26.	C. 4	ND /Multilob /ND	No disponible	Nd	Muerte PostIQ	0
27.	Rougerie 1962 [177]	No disponible	Transfrontal dcha, exeresis	Parcial	Regular, panhipo	15 a
28.	C. 2	No disponible	1Transfrontal dcha, 2transfrontal dcha, evacuacion quiste	Parcial Parcial	1 - buena 5 a 2 - buena 4 a	5a 4 a
29.	C. 3	No disponible	Subfrontal dcha,	Parcial	Buena,recidiva 5 a, panhipo, vegetal, ceguera	42 a
30.	C. 4	No disponible	1Transfer drch 2torkildsen y rt	Parcial	1 regular 5 a 2- regular	9 a
31.	C. 5	No disponible	Subtemporal derecha,	Parcial	Buena	48a
32.	C. 6	No disponible	1subtemp drch, evacuación 2 subfrontal izq, evacuación 3 torkildesen	Parcial	Regular	7 a
33.	C. 7	ND /ND /Ad	1 Subfrontal drch, 2 subfrontal drcha , 3 transesfen	Parcial	Muerte PostIQ	0
34.	C. 8	ND /ND /Ad	Subfrontal	Parcial	Muerte PostIQ	0
35.	C. 9	No disponible	Subfrontal derecha,	Parcial	Regular	6 a
36.	C. 10	ND /ND /Ad	1,2,3 subfrontal derecha,	Parcial	Mala	2-3a
37.	C. 11	ND /ND /Ad	Transesfenoidal	Parcial	Mala	3 a
38.	C. 12	No disponible	Subfrontal derecha	Total	Mala	3 a
39.	C. 13	No disponible	No disponible	No disponible	Regular	2 a
40.	C. 14	No disponible	Transventricular derecha	Completa	Regular	1m
41.	C. 15	ND /ND /Ad	1 Subfrontal drch, imposible, 2 transventric drch	Parcial	Mala	1a
42.	C. 16	No disponible	Subfrontal derecha	Total	Regular	1 a 10 m
43.	C. 17	No disponible	Subfrontal derecha	Total	Mala	1 a 2 m
44.	C. 18	No disponible	Subfrontal derecha	Total	Regular	1 a 7m
45.	C. 19	ND /ND /Ad	Subfrontal derecha	Parcial	Regular	1 a 4m
46.	C. 20	No disponible	Subfrontal derecha	Total	Regular	1 a 3m
47.	C. 21	No disponible	Transventric dereca	Total	Regular	1 a 3m
48.	C. 22	No disponible	Transventric derecha	Total	Buena	7 m

49.	C. 23	ND /ND /Ad	Transventric derecha	Total	Mala	0
50.	C. 24	ND /ND /Ad	Subfrontal derecha	Total	Mala	0
51.	C. 25	No disponible	Subfrontal derecha	Total	Mala	5m
52.	C. 26	No disponible	Subfrontal derecha	Total	Regular	1m
53.	Delay 1964 [64]	ND/ ND/ Ad	Transventricular	Total	Mala, Muerte	18 d
54.	Pecker 1966 [157]	No disponible	Transfrontal	Total	Mala, Muerte	1 mes
55.	C. 2	No disponible	Transfrontal	Total + rt	Buena	15 m
56.	C. 3	No disponible	Transfrontal	Total	Mala, Muerte	11 d
57.	C. 4	No disponible	Transfrontal	Total	Muerte	5d
58.	C. 5	No disponible	Transfrontal	Parcial	Muerte	5d
59.	C. 6	No disponible	Transfrontal	Total	Muerte PostIQ	0
60.	C. 7	No disponible	Transfrontal	Total	Mala	2m
61.	C. 8	No disponible	Transfrontal	Total	Regular	1 a
62.	C. 9	No disponible	Transfrontal	Total	Buena	2 a
63.	C. 10	No disponible	Transfrontal	Total	Buena	6 a
64.	Violon 1973 [214]	No disponible	Ventricular frontal	Parcial	Mala, Muerte	6 sem
65.	C. 2	No disponible	No disponible	1 parcial, 2 total	Buena	1a 4 m

a: años; **ad:** adamantinomatoso; **C.:** Caso; **DI:** diabetes insípida; **m:** meses; **ND:** No disponible; **Pp:** papilar

La elección del tipo de abordaje o del grado de resección no parece haber estado influenciado por la topografía del tumor, ni siquiera tras agrupar las topografías según su relación con el suelo del tercer ventrículo (selar-supraselar junto con pseudointraventricular, secundariamente intraventricular junto con no estrictamente intraventricular y por último intraventricular puro). Esto demuestra el desconocimiento que tenían estos autores sobre la localización exacta del tumor y su relación con el STV, por lo que no podían planificar sus intervenciones en función a estos datos

El pronóstico de los pacientes tras la intervención quirúrgica mostró relación con la topografía y el grado de resección. Los CFs de localización estrictamente intraventricular presentaron más mortalidad inmediata (50%), mientras los subtipos secundariamente intraventricular y no estrictamente intraventricular, que dañan el STV, presentaban mayoritariamente un mal pronóstico (37,5 y 46,2%). La topografía selar-supraselar presentó un pronóstico regular en el 50% de los casos mientras el 40% de los tumores pseudointraventriculares tuvieron un buen pronóstico y otro 40% mal pronóstico ($p=0,059$). La mayoría de los pacientes con una resección nula presentaron un pronóstico nefasto con muerte posterior a la cirugía. Esto puede estar sesgado por el hecho de que su situación previa fuera tan mala que no se realizarán resecciones importantes dada la escasa posibilidad de mejoría. La resección total se asoció con mal pronóstico en el 44% de los casos ($p=0,029$).

El pronóstico no mostró relación con la anatomía patológica, pero sólo se intervinieron 2 casos de tumores papilares, por lo que los datos eran insuficientes. Tampoco se halló relación con la vía de acceso ni con el síndrome clínico previo existente.

Discusión

*“Ciencia es todo aquello sobre
lo cual siempre cabe discusión.”*
José Ortega y Gasset(1883-1955)

1. Síndromes neuroendocrinos e hipotalámicos producidos por craneofaringiomas: correlación clínico-topográfica en la cohorte francesa:

Nuestra cohorte está formada por una población predominantemente adulta, con edades en su mayoría comprendidas entre 21 y 60 años (68%). Este predominio de la edad adulta contrasta con la típica distribución bimodal de los CFs descrita clásicamente en grandes series [[Pertuiset 1975](#), [Yasargil 1996](#), [Rushing 2007](#), [Zada 2010](#)]. La falta de métodos radiológicos y la dificultad para detectar las alteraciones endocrinas y visuales entre los niños probablemente justifiquen el escaso número de pacientes pediátricos en nuestra serie. El diagnóstico de los CFs en la primera mitad del siglo XX se basaba en signos locales evidentes y cambios groseros en los límites de la silla turca visibles en radiografías de cráneo [[Cushing 1932b](#), [Dott 1938](#), [Rougerie 1962](#)]. Numerosos pacientes morían antes de que ningún tratamiento se hubiera realizado y los hallazgos de la autopsia se describían junto a la historia clínica. Aproximadamente la mitad de los CFs hallados en el curso de las autopsias mostraban un gran tamaño, entre 4 y 6 cm, aunque un porcentaje importante de los tumores que ocupaban predominantemente el 3V presentaban un tamaño menor a 3 cm en el momento del diagnóstico, un hecho que puede ser explicado por su asociación con hidrocefalia obstructiva en unos estadios más precoces de su desarrollo. La mayoría de los CFs incluidos en esta serie fueron diagnosticados en estadios más avanzados de la enfermedad y sus alteraciones endocrinas, metabólicas e hipotalámicas estaban plenamente desarrolladas en el momento del diagnóstico o tratamiento. Estas particularidades nos han permitido correlacionar los datos topográficos del tumor, evidenciados en las autopsias, y los síntomas derivados de las alteraciones de los sistemas anatomofuncionales neuroendocrinos e hipotalámicos.

Junto con la cefalea intensa y los déficits visuales, se describían múltiples combinaciones de un amplio espectro de síntomas endocrinos, metabólicos y psiquiátricos en los casos individuales de CFs descritos en esta cohorte histórica francesa.

Una distinción precisa de las funciones o síntomas derivados de la lesión de estructuras particulares en el seno del área infundíbulo-tuberal no pudo establecerse en la mayoría de los pacientes, debido a las estrechas relaciones funcionales entre todos los componentes del complejo hipotálamo-hipofisario. Como resultado, un solapamiento considerable entre las distorsiones anatómicas y el deterioro de los sistemas funcionales hipotalámicos debe ser considerado dentro del abanico de efectos nocivos de los CFs. A pesar de ello, dos principales grupos de síntomas relacionados con la disfunción hipotalámica pudieron ser identificados por los neurólogos franceses: el *síndrome infundíbulo-tuberal* que agrupa los síntomas presumiblemente causados por la lesión de estructuras contenidas en el STV (distrofia adiposo-genital, somnolencia y DI); y el *síndrome hipotalámico*, agrupando el resto de síntomas asociados con la disfunción de las estructuras hipotalámicas distintas del área infundíbulo-tuberal (cambios en el comportamiento, deterioro de la memoria y alteraciones autonómicas, de temperatura y de la marcha). Una relación fuertemente significativa entre la topografía del CF y el tipo de síndrome clínico manifestado por el paciente fue hallado en esta cohorte (**Gráfica 7**).

Más del 80% de las lesiones que se desarrollaban dentro de la silla turca o que se extendían exclusivamente a la cisterna supraselar, por *debajo* de un STV intacto (**Figura 15**), presentó un síndrome de insuficiencia pituitaria (**Gráfica 7**). Ninguna de estas lesiones manifestó síntomas psiquiátricos, autonómicos o alteraciones de la marcha debidos a la disfunción del hipotálamo. En cambio, los CFs estrictamente intraventriculares, que se desarrollaban por *encima* de un STV intacto, sólo presentaron síntomas de insuficiencia hipofisaria en el 17% de los casos. Hay que destacar que este subgrupo de lesiones puramente intraventriculares mostró síntomas de disfunción hipotalámica en el 75% de los casos, incluyendo alteraciones similares a la demencia en el 55%. En un estudio reciente donde se correlacionan los síntomas hipotalámicos con las distintas topografías de los CFs, en casos de tumores bien descritos en la era de la RMN, la presencia de alteraciones psiquiátricas ha demostrado ser una variable útil para identificar preoperatoriamente aquellos tumores con la topografía estrictamente intraventricular [[Pascual 2013a](#)].

En esta cohorte histórica francesa, la mayoría de los CFs se extendían anatómicamente al hipotálamo, bien de forma primaria o secundaria (60%). La mayoría de estos casos correspondían a lesiones infundíbulo-tuberales (n = 47), un resultado

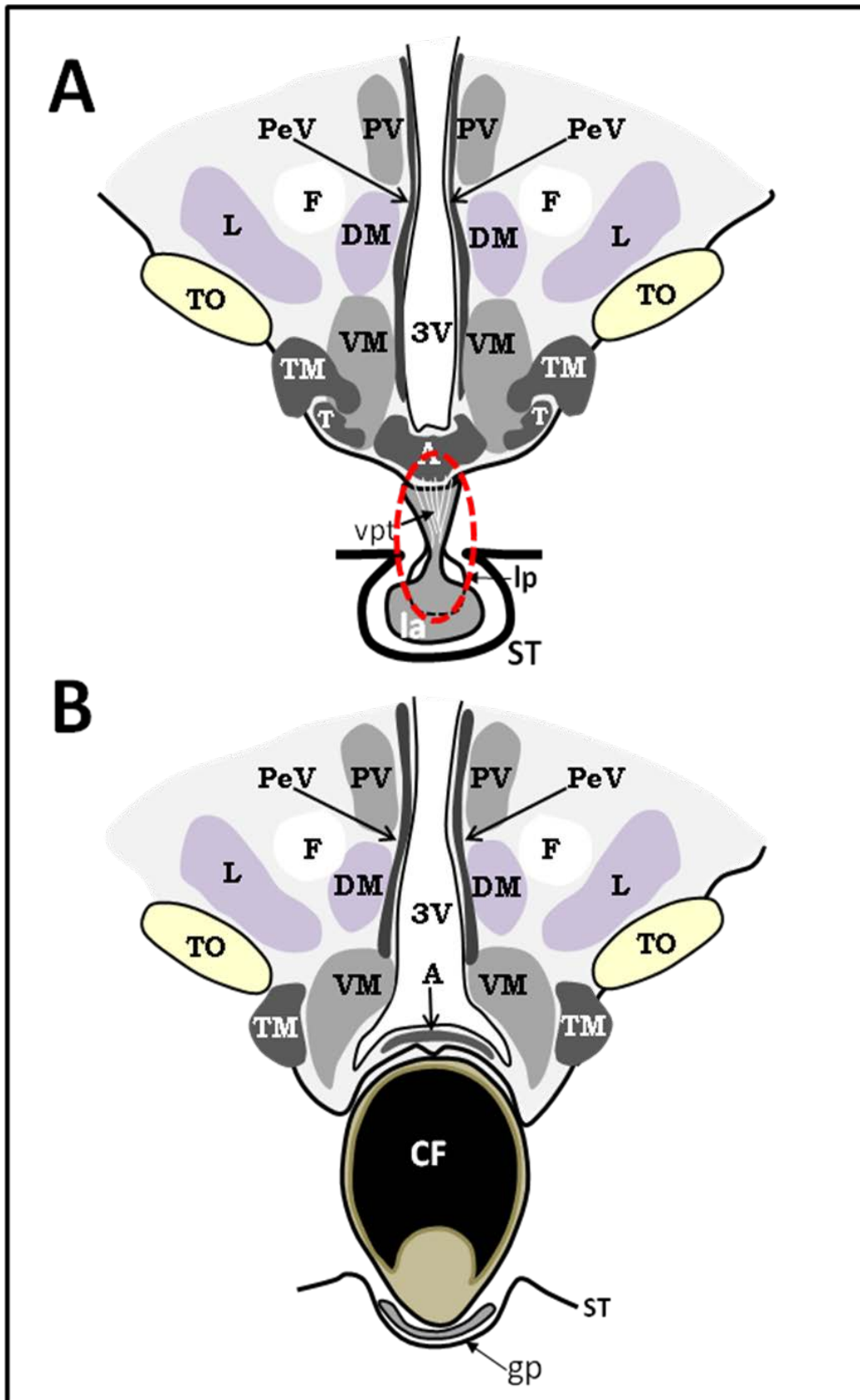


Figura 15: Principales estructuras afectadas por los CFs selares-supraselares.
A: núcleo arcuato; **CF:** craneofaringioma; **DM:** núcleo dorsomedial; **F:** fornix; **gp:** glándula pituitaria; **L:** núcleo lateral; **la:** lóbulo anterior; **lp:** lóbulo posterior; **ST:** silla turca **T:** núcleo tuberal; **TM:** complejo tubero-mamilar **TO:** tracto óptico; **PeV:** núcleo periventricular; **PV:** núcleo paraventricular; **VM:** núcleo ventromedial; **vpt:** vasos portales; **3V:** tercer ventrículo.

similar al observado en nuestro análisis previo de CFs descritos durante la época de TC/RMN [Pascual 2004, 2013a]. Entre los CFs que implicaban el hipotálamo, el 40% de los pacientes mostraron síntomas exclusivamente relacionados con la disfunción de la zona infundíbulo-tuberal o bien con la del resto del hipotálamo. Este resultado apoya una diferenciación anatómico-funcional entre los síndromes infundíbulo-tuberal e hipotalámico [Pascual 2011, 2013b]. La presencia de distrofia adiposo-genital o síndrome de Fröhlich, el componente más característico del síndrome infundíbulo-tuberal, se producía independientemente de la presencia de alteraciones psiquiátricas, defectos de memoria y de los desequilibrios del sistema nervioso autónomo. En contraste, las alteraciones del comportamiento se asociaron significativamente tanto con el deterioro de la memoria a corto plazo como disfunciones del sistema nervioso autónomo. Dichos hallazgos aportan un respaldo adicional a la segregación en niveles específicos de disfunción hipotalámica asociados a cada síndrome.

Por lo tanto, la sustitución o invasión del STV por los CFs infundíbulo-tuberales y secundariamente intraventriculares causan graves daños en los núcleos hipotalámicos y vías situadas en el infundíbulo y la región basal del tuber cinereum, principalmente el núcleo arcuato, la parte inferior del complejo tubero-mamilar (TM) y los núcleos ventromediales (VMN) [Young 2013, Swaab 2004] (**Figura 16**). Al contrario, los CFs estrictamente IV que respetan el STV en mayor medida producen una afectación de los núcleos hipotalámicos más altos [Castro-Dufourny 2014].

2. *El craneofaringioma como modelo de lesión infundíbulo-tuberal:*

La región infundíbulo-tuberal del hipotálamo no sólo representa el principal centro neuroendocrino para la regulación de la secreción hormonal de la glándula pituitaria, sino que es sobre todo el área del cerebro que monitoriza los cambios del medio interno y controla los comportamientos destinados a restaurar la homeostasis del cuerpo y a asegurar la supervivencia del individuo [Young 2012].

Esta región basal del hipotálamo, visible en la cara inferior del cerebro, entre los tractos ópticos y los cuerpos mamilares, está constituida por el *infundíbulo*, la prolongación a modo de embudo hueco que nace del diencéfalo, y la materia gris

adyacente del suelo del tercer ventrículo, el *tuber cinereum* [Le gros 1938, Ramón y Cajal 2012, Lemaire 2013] (**Figura 6**). El término *tuber* proviene del latín y significa *prominencia*, ya que este área del cerebro basal tiene una superficie convexa, cónica, visible desde su cara inferior. La parte más prominente del tuber cinereum es conocida como *eminencia media*. Esta fina capa de tejido neural se sitúa en la línea media del suelo del tercer ventrículo, y de su ápex nace el tallo hipofisario, que forma parte del infundíbulo. Los términos *infundíbulo* y *tallo infundibular* se usan con frecuencia como alternativas al de *tallo hipofisario* en la literatura científica. Sin embargo, en sentido estricto, el infundíbulo correspondería a la parte más craneal de la porción **hueca** del tallo, cuyas paredes cónicas rodean el receso infundibular del tercer ventrículo (visible desde la cavidad intraventricular), mientras que el tallo pituitario sería la columna **sólida** de materia gris que desciende a través de la cisterna supraselar hasta la silla turca para finalizar en el lóbulo posterior de la hipófisis [Testut 1964, Melmed 2004, Cone 2004]. No es posible definir un límite claro entre infundíbulo y tuber cinereum ya que ambas estructuras representan una unidad morfológica y funcional en la parte basal del hipotálamo.

2.1- Principales núcleos hipotalámicos de la región infundíbulo-tuberal:

Varios núcleos hipotalámicos y tractos nerviosos componen el complejo infundíbulo-tuberal (**Figura 16**):

1- El **núcleo arcuato o infundibular** (NA): es el núcleo más ventral y medial de los núcleos hipotalámicos, localizado dentro de las paredes del receso infundibular. Este núcleo, con forma de herradura, rodea la parte posterior y lateral del infundíbulo y se continúa con la eminencia media que contiene los capilares portales (**Figura 9**). Esta región hipotalámica carece de barrera hematoencefálica competente, y es la encargada de supervisar el estado del medio interno y de las reservas energéticas del organismo [Swaab 2004, Rodríguez 2010, Young 2012]. Además, esta involucrada en las funciones reproductora, de respuesta al dolor, regulación de las hormonas tiroideas y dopaminérgica [Swaab 2004]. Inmunohistoquímicamente se caracteriza por la presencia de neuronas cargadas de pre-pro-opiomelanocortina, fibras conteniendo un

péptido inductor de sueño delta y otros péptidos como son α -MSH, neuropéptido Y y galanina.

2- El **núcleo ventromedial** o núcleo de Cajal: este núcleo fue identificado por Santiago Ramón y Cajal en 1904. Se trata de un núcleo en forma de pera, en la región media del hipotálamo, por encima del núcleo infundibular y de los núcleos tuberales laterales, adyacente a las paredes del 3V. A este núcleo se le han atribuido funciones en el control del comportamiento sexual femenino, la secreción de gonadotropinas, ingesta y agresividad [Bauer 1959, Reeves 1969]. Existen diferencias en el tamaño de este núcleo en animales según el sexo, así como una expresión cuantitativamente distinta de receptores nucleares para andrógenos y cualitativamente del tipo de receptor estrogénico. También en animales se han observado proyecciones directas desde este núcleo hacia el cerebelo [Swaab 2004]. Entre sus funciones también están el control la conducta de alimentación y el metabolismo. En su interior se han identificado fibras con TRH y fibras y células que contienen LHRH. Esta última hormona se identifica junto al *péptido inductor de sueño delta* y fibras transportadoras de *hipocretina*. En la parte más rostral del núcleo se han observado neuronas productoras de GHRH. En humanos se ha demostrado inmunohistoquímicamente la presencia de oxitocina. A este núcleo se le han atribuido también funciones en el proceso de memoria, traducido por la presencia de altas concentraciones de receptores de Angiotensina IV. Lateralmente, existe una mayor concentración de neuronas secretoras de TRH, pero no de LHRH [Swaab 2004].

3- El **núcleo tuberal lateral** (nucleus tuberalis lateralis, NTL): este núcleo sólo está presente en primates superiores y en los seres humanos, por esta razón apenas ha sido estudiado y no se ha establecido su correlación con otros núcleos en animales [Swaab 2004]. Se sitúa adyacente a la piamadre del tuber cinereum, lateral en relación con el núcleo infundibular o arcuato, entre este y el núcleo tuberomamilar y dorsalmente limitado por la columna del fornix y la cápsula interna (**Figura 16A**). Puede ser identificado macroscópicamente como una pequeña eminencia en la superficie ventral del tuber cinereum. Sus funciones y eferencias se desconocen, pero sí se ha demostrado que contiene receptores de leptina. Su lesión se asocia a caquexia.

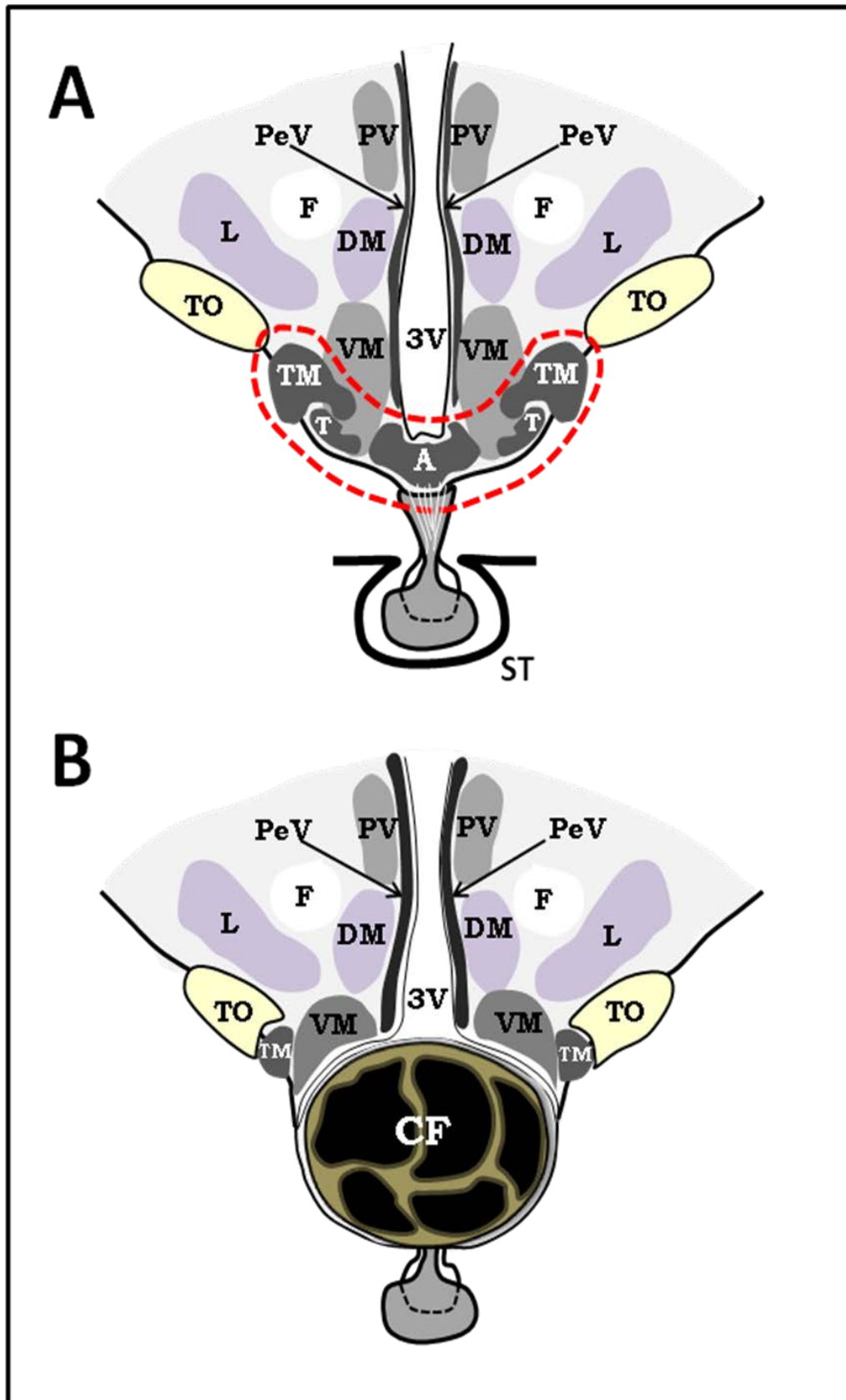


Figura 16: Principales estructuras afectadas por los CFs infundíbulo-tuberales. A: núcleo arcuato; CF: craneofaringioma; DM: núcleo dorsomedial; F: fornix; L: núcleo lateral; ST: silla turca T: núcleo tuberal; TM: complejo tubero-mamilar TO: tracto óptico; PeV: núcleo periventricular; PV: núcleo paraventricular; VM: núcleo ventromedial; 3V: tercer ventrículo. Modificado de [Castro-Dufourny 2014](#)

4- El **complejo tuberomamilar** (NTM): es un núcleo situado entre el núcleo ventromedial y el tracto óptico, que rodea periféricamente el núcleo tuberal lateral, al final del curso descendente del fornix y de los cuerpos mamilares (**Figura 16A**). Algunos autores subdividen este núcleo en diferentes subnúcleos, de aquí el término de *complejo tuberomamilar*. Este núcleo contiene el sistema histaminérgico. Se piensa que participa en la modulación del estado de alerta, el control del ritmo sueño/vigilia, la actividad locomotriz, las respuestas al estrés, a la sed, al hambre, y el comportamiento sexual. También se ha considerado su implicación en la analgesia y la regulación de la presión arterial y temperatura corporales. Puede funcionar como inhibidor en el refuerzo y proceso mnésico, ya que la memoria y el aprendizaje de las tareas mejoran tras lesiones específicas de NTM. Además, la histamina es responsable del aumento de vasopresina y oxitocina durante el embarazo, parto y lactancia, y en respuesta a la deshidratación. También es necesaria para el ritmo circadiano de ACTH, ciclo de sueño-vigilia, la ingesta de alimentos y actividad locomotriz, ya que la secreción circadiana de histamina sigue patrones de luz, sugiriendo para algunos autores que la histamina es el producto final de la cadena de neurotransmisores activados por el núcleo supraquiasmático. Las neuronas histaminérgicas pueden ser el objetivo de la acción de la leptina. La inducción de la secreción de LH mediada por los estrógenos involucra a los receptores de estrógeno presentes en las neuronas histaminérgicas de este núcleo. Estos receptores de estrógeno presentan una distribución distinta en ambos sexos. Las proyecciones desde este complejo hacia el cerebelo estarían involucradas en la actividad motora y las funciones motoras viscerales [Swaab 2004].

5- El **núcleo dorsomedial** (NDM): es un núcleo situado en la línea media cuyos límites son difíciles de delimitar (debido a la falta de un marcador bioquímico específico), situado al lado de la pared del tercer ventrículo, a nivel de su porción superior y justo por encima del núcleo ventromedial (**Figura 16A**). Experimentos en animales han demostrado que este núcleo está involucrado en la reproducción, alimentación y comportamiento. En la respuesta al miedo, integra aspectos endocrinos, autonómicos, cardiovasculares y del comportamiento. También transmite información sobre el ciclo circadiano desde los núcleo supraquiasmáticos hacia otras áreas del cerebro y está implicado en la termogénesis. Lesiones extensas en los núcleos dorsomediales de las ratas llevan a hipofagia, pérdida de peso e adiposidad. Este núcleo reacciona de forma distinta en ambos sexos ante las feromonas. La mayoría de las

aferencias proceden del propio hipotálamo y principalmente desde el núcleo supraquiasmático. Las eferencias también se dirigen hacia el hipotálamo, en particular el núcleo paraventricular, regulando funciones autonómicas, así como hacia los núcleos supraquiasmático y periventricular. En menor cuantía, existen eferencias hacia el acueducto y cerebelo, modulando la marcha. El NDM actúa principalmente sobre el núcleo paraventricular regulando la liberación de CRH por este último. La regulación de la conducta alimentaria por el NMD puede estar mediado por fibras de CART (*cocaine and amphetamine regulating transcript*), un péptido anorexígeno regulado por el ayuno en ratas, así como por fibras transportadoras de hipocretina y neuropéptido Y5.

2.2- Evidencias anatomo-patológicas y clínicas de la lesión infundíbulo- tuberal por craneofaringiomas:

Los **craneofaringiomas** son tumores epiteliales benignos desarrollados a partir de los restos de la bolsa de Rathke que, de forma clásica, han sido descritos como tumores selares y/o supraselares [Rushing 2007, Sweet 1994]. Sin embargo, una gran número de CFs descritos en las autopsias o durante los actos quirúrgicos se sitúan en el área infundíbulo-tuberal, presentando preferentemente un crecimiento dentro de la luz del tercer ventrículo, por encima de una glándula hipofisaria y un tallo pituitario intactos [Erdheim 1904, Dott 1938, Northfield 1957, Kubota 1980, Kobayashi 1981, Steno 1985, Sweet 1988, Pan 2011, Pascual 2008] (**Figura 14, caso D**). Este subgrupo de CFs ha sido denominado por ciertos autores como *tumores hipotalámicos verdaderos* [Bailey 1933, Dott 1938], y se caracterizan por su fuerte adherencia al infundíbulo y tuber cinereum. En muchos casos el tumor llega a remplazar el infundíbulo y la zona adyacente del STV, incluyendo la eminencia media, no pudiendo ser identificadas estas áreas tras la resección quirúrgica de la lesión [Bailey 1933, Steno 1985, 2004, Pascual 2008, Puget 2007, Pan 2011] (**Figura 16**). En consecuencia, este particular subtipo de tumores, que constituyen más del 40 % de los CFs en la literatura (y 47% en nuestra serie), puede ser definido como **CFs infundíbulo-tuberales** [Pascual 2011]. Los CFs infundíbulo-tuberales ocupan preferentemente la luz del 3V, pero deben ser diferenciados de los CFs *estrictamente intraventriculares* que se desarrollan exclusivamente en la cavidad del 3V, por encima de un área IT intacta (**Figura 14, caso E**) De igual forma, deben diferenciarse aquellos CFs supraselares, que invaden el 3V en

el curso de su crecimiento, rompiendo el STV, tumores que se conocen como CFs *secundariamente intraventriculares* [Pascual 2014ab] (Figura 14, caso C).

La existencia de **variantes topográficas** de los CFs según la localización primitiva de su desarrollo a lo largo del eje hipófisis- hipotálamo, hacen de los CFs un modelo atractivo para estudiar distintos niveles de alteración funcional a lo largo de dicho eje [Morgan 1979]. Los CFs infundíbulo-tuberales o no estrictamente intraventriculares causan inicialmente un daño limitado a la eminencia media impidiendo que el hipotálamo module el comportamiento (comer, beber...) en respuesta a los constantes cambios de la homeostasis corporal [Page 1995, Swaab 2004, Lemaire 2013], causando un síndrome IT (sueño, DI, síndrome de Fröhlich), y por lo tanto pueden servir de modelo para investigar cada una de las alteraciones neuroendocrinas y del comportamiento asociadas a la disfunción de este área específica del hipotálamo [Castro-Dufourny 2014].

3. Sueño y craneofaringiomas:

El *sueño* fue descrito por Kleitman en 1929 como la pérdida de reactividad ante eventos en el propio entorno, un incremento del umbral de respuesta sensitiva y refleja, junto con la capacidad de ser despertado [Harrison 1940]. Un número considerable de CFs en nuestra cohorte mostró una marcada alteración del sueño, principalmente una disminución del estado de vigilia, con largos periodos diurnos de somnolencia patológica, en ausencia de estímulos externos. Basados en sus estudios pioneros, von Economo sugirió en los años 1920 que las células que promovían el sueño se encontraban en el hipotálamo anterior y las que promovían la vigilia lo hacían en al hipotálamo posterior [Young 2012].

La somnolencia asociada a **CFs** de localización intraventricular ha sido atribuida generalmente, en la literatura médica, a la existencia de una hipertensión intracraneal debido a la existencia de hidrocefalia obstructiva [Cushing 1932b, Rougerie 1962, Pertuiset 1975, Sweet 1994]. Sin embargo, John Fulton fue el primer autor en afirmar, en 1929, que esa hipersomnolencia era un síntoma causado por las lesiones que implicaban el área infundíbulo-tuberal del tercer ventrículo [Fulton 1929]. Este mismo

origen hipotalámico fue defendido por los autores franceses Souques y Marinesco [Marinesco 1920, Souques 1926]. El mismo año en que Fulton presentaba un caso de CF infundíbulo-tuberal con somnolencia sin HTIC, Walter Hess (1881- 1973) demostró experimentalmente la existencia de una región en el hipotálamo del gato cuya estimulación inducía un estado indistinguible del sueño normal [Hess 1954]. En 1930, Morgan mencionó, sin darle importancia, que la lesión experimental en el tuber cinereum del perro conllevaba en ocasiones, junto con cambios del comportamiento y del SNA, hipersomnolencia [Hoffman 2013]. Cushing señaló en su informe sobre fisiología del hipotálamo en 1932 que esta somnolencia patológica o anormal era característica de la implicación del hipotálamo por CFs ubicados en el STV (infundíbulo-tuberales) y alegó que el control del ritmo circadiano del ciclo vigilia/sueño se efectuaba en el hipotálamo [Cushing 1932a].

En 1937 Cox definió el estado de "hipersomnía" o *somnolencia anormal diurna* causada por lesiones en el **hipotálamo** y la distinguió de otros tipos de alteraciones del nivel de conciencia (apatía, narcolepsia, mutismo, catatonía, etc.). La *hipersomnía hipotalámica* o somnolencia se caracteriza por la posibilidad de despertar al paciente fácilmente con estímulos externos y un nivel de conciencia normal entre los episodios de sueño patológico. Cox demostró la independencia de la somnolencia patológica de origen hipotalámico de la somnolencia asociada con HTIC, mostrando una serie de pacientes que presentaban somnolencia en ausencia de hidrocefalia [Cox 1937]. Esto fue confirmado por Davison en 1946 en una serie estudiada en autopsias de tumores hipotalámicos con somnolencia, en los cuales no existía hidrocefalia o signos de hipertensión intracraneal, incluyendo un caso de CF infundíbulo-tuberal [Davison 1946]. En la misma línea, en nuestra cohorte, la somnolencia no resultó estar relacionada con la presencia de hidrocefalia o con un mayor tamaño del tumor, pero sí se asociaba específicamente con la implicación del STV y/o el tercer ventrículo en su conjunto por el tumor.

En el campo **experimental**, Stephen Walter Ranson (1880-1942), demostró en 1939 que las lesiones en el área del hipotálamo posterior de monos causaban una hipersomnolencia diurna similar [Ranson 1939]. En 1946 Nauta confirmó en ratas la existencia de un núcleo hipotalámico del sueño y otro de la vigilia [Hoffman 2013].

En nuestra cohorte, la somnolencia o el insomnio se produjeron en el 40% de los pacientes con síndrome de Fröhlich, mientras que sólo se observaron en el 7,5% de los pacientes con hipogonadismo sin obesidad y en ninguno de los pacientes con obesidad aislada. Por otra parte, la DI se observó con mayor frecuencia entre pacientes que mostraban una somnolencia diurna patológica. Estas diferencias apoyan la teoría de un origen topográfico común del síndrome de Fröhlich, DI y el sueño observados en los CFs que implican específicamente el área infundíbulo-tuberal.

En **series modernas** de lesiones hipotalámicas, se ha descrito la somnolencia en un 30% de dichas lesiones, y en el 10% está representaba el primer síntoma. La aparición de esta somnolencia se ha atribuido al daño en el hipotálamo posterior por los autores de estos trabajos y en estas series se asociaba generalmente con hipotermia. En particular se ha observado en el 18% de los pacientes con CFs, una prevalencia bastante parecida a la nuestra. La obesidad se acompaña de somnolencia en un 40% de los casos. Al igual que en nuestra serie, el insomnio en estas series aparece de forma mucho menos frecuente que la somnolencia. Se ha descrito un cierto grado de hiperactividad y la reducción de la duración del sueño en pacientes con lesiones del hipotálamo anterior y preóptico. Más frecuentemente, las lesiones del hipotálamo anterior o de las áreas pre-tuberales se asocian con alteraciones del ciclo circadiano sueño-vigilia, observadas específicamente con CFs quísticos [Cairns 1952, Braunstein 2011].

En las últimas dos décadas se han identificado algunas **estructuras hipotalámicas** importantes relacionadas con el control del sueño y la vigilia, cuyas alteraciones funcionales se han correlacionado con somnolencia anormal o insomnio [Hoffmann 2013, Lim 2014]. De forma general, se ha observado que el hipotálamo posterior contribuye al estado de vigilia, mientras el área preóptica fomenta el inicio y mantenimiento del estado de sueño. Estas dos regiones están interconectadas, y ambas están reguladas por centros de control de la conciencia, el sueño y la alerta en el mesencéfalo y el tronco. A su vez, emiten poyecciones hacia el tálamo y el cortex cerebral. Los principales núcleos a nivel del tuber cinereum basal involucrados en el control de la vigilia son el complejo tubero-mamilar (TM) y las regiones laterales y perifornix. A su vez, las áreas preóptica ventrolateral y media promueven el sueño [Hoffman 2013]. El **ritmo circadiano** del sueño (y del resto de funciones que siguen un ritmo día / sueño como la secreción del cortisol, la regulación de la temperatura, etc...) está controlado por los núcleos supraquiasmáticos.

Desde los años 1970 se sabe que el **complejo TM**, que es marcadamente prominente en los seres humanos y generalmente es invadido o destruido por CFs infundíbulo-tuberales [Le gros 1938, Swaab 2004, Hoffmann 2013] (**Figura 16**), constituye la única población de neuronas que utilizan la **histamina** como neurotransmisor en el ser humano [Swaab 2004, Young 2012, Hoffmann 2013]. Extrapolando los datos obtenidos en animales, se admite que desde estos núcleos TM se proyectan axones hacia el cortex cerebral, hipocampo y regiones vecinas, aunque todavía no han podido demostrarse por dificultades técnicas [Hoffman, 2013]. El conocimiento de la acción de la histamina sobre el sueño nace de la utilización de las primeras generaciones de antihistamínicos [Hoffman, 2013]. El bloqueo farmacológico de las señales histaminérgicas o las lesiones estructurales de las neuronas histaminérgicas en el seno del complejo TM causan una hipersomnolencia reversible si se aplican estímulos externos, a diferencia del estado letárgico observado en situaciones de HTIC no controlada, que no es reversible con estímulos externos [Swaab 2004]. Estos núcleos promueven el estado de alerta cuando están activos, pero son inhibidos por los núcleos ventrolaterales preópticos, núcleos GABAérgicos, disminuyendo su actividad y produciendo el sueño fisiológico. Durante el sueño REM están completamente inactivos [Lim 2014, Young 2012]. Una lesión bilateral del complejo TM por CFs desarrollados en STV podría explicar la somnolencia diurna asociada a CFs infundíbulo-tuberal (**Figura 16**).

Existe otra población de células implicadas en la vigilia, en el hipotálamo lateral, cuyas proyecciones acaban en el cortex, núcleos TM, locus coeruleus, tálamo y núcleo arcuato. Su neurotransmisor es la **orexina** (o hipocretina), descrita en 1998 por Lecea y Sakurai de forma paralela [Hoffman, 2013]. Lecea demostró que la administración intraventricular de dos péptidos derivados de un mismo precursor estimulaban la ingesta por parte de los ratones, por lo que las llamo orexina A y B. Sakurai demostró la existencia de receptores en el cerebro para unos péptidos de la familia de las incretinas, derivados de un mismo precursor, a los que llamó hipocretina 1 y 2. Poco tiempo después se hizo manifiesto que se trataba de las mismas moléculas [Hoffman, 2013]. En ese momento se enfatizó su efecto sobre el apetito. La función de este neurotransmisor sobre el estado de vigilia/sueño fue evidenciado en 1999, en el estudio de la narcolepsia en el que está implicado [Young 2012, Hoffman, 2013]. Actúa sobre dos receptores, el receptor 1, estimulador, expresado en el centro de la vigilia y el

receptor 2, inhibitorio, en el del sueño. La actuación de la orexina sobre el locus coeruleus se produce a través del receptor 1, mientras la del área ventrolateral preóptica se produce a través del receptor 2.

Otro sistema, también en el hipotálamo lateral, implicado en el control del sueño es el de la **MCH** (melanin concentrating hormone). Su papel aún no está del todo aclarado. Tendría un papel opuesto al de la orexina. Dicho sistema inerva los TM, las áreas preópticas ventrolaterales y mediales, área magnocelular y las neuronas orexigenas. Inerva el cortex, de forma mucho más importante que el resto de neurotransmisores implicados en el control del sueño [Hoffman, 2013].

Este conjunto de datos anatómicos y neurofisiológicos explican que en nuestra serie la somnolencia estuviera presente en el 45% de los pacientes con síndrome hipotalámico.

En conclusión, la lesión bilateral del complejo TM en el CF infundíbulo-tuberal puede llevar a somnolencia, independientemente del desarrollo de HTIC, por la lesión de las células histaminérgicas, responsables, entre otras, del estado de vigilia. Con frecuencia aparecerá junto con el resto de síntomas del síndrome IT, por lesión de los núcleos a proximidad. Una lesión de los núcleos hipotalámicos más altos y/o laterales por los CFs implicaría al sistema de las orexinas y MCH, apareciendo somnolencia asociada a un síndrome hipotalámico (alteraciones psiquiátricas, de la memoria...). En ambos casos una característica específica de la somnolencia hipotalámica es que el paciente puede ser fácilmente despertado por estímulos externos, al contrario que en el caso de la letargia asociada a HTIC e hidrocefalia [Castro-Dufourny 2014].

4. Diabetes insípida y craneofaringiomas: ¿efecto de la lesión del tallo hipofisario o del hipotálamo?

Desde 1886, con las primeras observaciones de Köhler, la **DI** ha sido descrita en el seno de numerosas lesiones del hipotálamo basal o del tallo pituitario. En 1898, Howell demostró los efectos vasopresores de los extractos del lóbulo hipofisario posterior [Kreier 2010]. La particular inervación de la neurohipófisis fue descrita por

Santiago Ramón y Cajal en 1909. Alfred Frank en 1912 y Gregorio Marañón y Pintos, en 1916, publicaron un caso de lesión traumática por bala, en el primer caso en el lóbulo posterior de la hipófisis, en el segundo en el tuber cinereum, que causaban una importante diabetes insípida. Otros casos de tumores que implicaban el tuber cinereum y producían DI y somnolencia han sido descritos por Claude y Lhermitte en 1917 (caso 19 de la tablas) y Sjovall en 1923 [Claude 1917, Young 2012].

Camus y Roussy reprodujeron este fenómeno experimentalmente en perros, diferenciando una DI (polidipsia y poliuria) tras lesión de la hipófisis y una DI producida por daño a un nivel más alto, en el tuber cinereum, entre el quiasma y los tubérculos mamilares, es decir en el área infundíbulo-tuberal [Camus 1913ab]. Repitiendo dichos experimentos, Bailey y Bremer consiguieron provocar la aparición de DI experimentalmente, dañando la región posteroinfundibular del hipotálamo [Bailey 1921]. Demostraron que una lesión, aunque fuera mínima, de la región parainfundibular del hipotálamo causaba poliuria en los primeros 2 días. Dependiendo de la extensión de la lesión esta poliuria variaba desde transitoria a permanente. Una lesión extensa del tuber cinereum resultaba ser incompatible con vida.

La **DI** representa uno de los síntomas mas comunes asociados a las lesiones específicas de la región infundíbulo-tuberal [Riddoch 1936b]. Este síntoma se ha observado asociado a amenorrea o impotencia y a somnolencia. Hasta los años 40, el hipotálamo era considerado el área cerebral responsable del control del metabolismo del agua, pero los mecanismos fisiológicos exactos implicados en este control y las relaciones entre el hipotálamo y la glándula pituitaria con respecto a la homeostasis del agua seguían siendo una incógnita. La hipótesis inicial era que un factor liberado por la glándula pituitaria, llamado *pitressina*, actuaba en el núcleo tuberal como molécula inhibitoria para reducir la producción de orina [Riddoch 1936b].

La **ADH** (*antidiuretic hormone*) o *vasopresina* es la hormona secretada por los núcleos supraópticos (SO) y paraventriculares (PV) en respuesta a cambios en la osmolaridad de la sangre (**Figura 16A**). Existen *osmorreceptores centrales* situados en la región media anterior del hipotálamo y *osmorreceptores periféricos* a nivel de las venas. La DI es la consecuencia de un defecto en la secreción de ADH, pero con la preservación de la activación de la sed por parte del hipotálamo. En efecto, la sensación de sed se origina en la parte anterior del hipotálamo, por receptores de angiotensina II,

que emite sus proyecciones hacia el cortex, por lo que puede permanecer intacta en las lesiones infundíbulo-tuberales [Young 2012]. La ADH se sintetiza en los núcleos SO y PV. Cualquier incremento en la osmolaridad del plasma estimula, a través de los osmorreceptores situados principalmente dentro del área del hipotálamo medio preóptico, los núcleos SO y PV, que mandan señales eléctricas a través de sus axones. Estos axones recorren el tallo y terminan en el lóbulo posterior de la hipófisis (**Figura 6**). En el extremo terminal de los axones se encuentran los cuerpos de Hering que contienen la ADH que se libera ante estos estímulos [Braunstein 2011, Young 2012]. Otros osmoreceptores localizados dentro del área preóptica lateral estimulan la sensación de sed, una sensación también activada por la hipotensión y hipovolemia. La ADH produce vasoconstricción, pero sobre todo, aumenta la resorción tubular de agua por parte de los riñones [Young 2012].

Carmel defendió, en los años 80, que la **DI** raramente se producía por lesiones a nivel hipotalámico, sino que generalmente se debía a lesiones a nivel del tallo pituitario o a nivel de su unión con la glándula pituitaria [Carmel 1980]. La DI central es el resultado de las lesiones que implican cualquier punto en el recorrido de la señal que regula la síntesis y liberación de ADH, desde las neuronas magnocelulares de los núcleos supraópticos y PVs, pasando por el tracto hipotálamo-hipofisario, hasta su terminación en la zona posterior de la glándula pituitaria. Es frecuente que la lesión responsable del cuadro de DI implique al hipotálamo. Puede producirse una DI transitoria en casos de procesos agudos reversibles del hipotálamo o en lesiones de las porciones más bajas del tallo pituitario o de la glándula pituitaria propiamente dicha. Se asocia a menudo al hipogonadismo y a la obesidad, lo que indica que hay una lesión del hipotálamo anteromedial además de los núcleos SO y PV [Braunstein 2011].

En nuestro trabajo, en la inmensa mayoría de casos que presentaban DI, la hipófisis estaba íntegra. Tampoco se observó relación entre la aparición de DI y la afectación del tallo. Sí se ha relacionado con las variantes topográficas que implican al STV. Por lo tanto, en nuestra cohorte, las causas de DI fue predominantemente la lesión del hipotálamo por parte del CF y no la del tallo o de la hipófisis [Castro-Dufourny 2014].

5. Obesidad y craneofaringiomas:

La **obesidad** de origen hipotalámica fue descrita por primera vez por Otto Marburg en 1908 [[Riddoch 1936a](#)]. Riddoch confirmó que la obesidad se acompañaba generalmente de los otros síntomas hipotalámicos tales como somnolencia, poliuria y distrofia sexual, síntomas específicos del síndrome infundíbulo-tuberal. Entre los tumores que afectan específicamente al área infundíbulo-tuberal o al suelo del tercer ventrículo, los CFs son las lesiones que causan con más frecuencia obesidad hipotalámica. Lhermitte, en 1934, declaró que la lipodistrofia era un tipo de adiposidad hipotalámica. Según Riddoch, las causas de esta obesidad hipotalámica eran un aumento del apetito y la disminución del gasto metabólico. Observó que la adiposidad asociada a los tumores pituitarios en niños se acompañaba de una ausencia de crecimiento, pero no en el seno de lesiones hipotalámicas puras en las que el crecimiento lineal permanecía preservado [[Riddoch 1936b](#)].

En el transcurso de sus experimentos de **hipofisectomía** en perros, Cushing observó en estos animales el desarrollo de obesidad progresiva que él atribuyó inicialmente a una lesión aislada de la glándula pituitaria. Después de los trabajos experimentales de Bailey en 1921 y P.E. Smith en 1927, que probaban la relación de la obesidad con el daño aislado del tuber cinereum, Cushing concluyó que la obesidad y la hiperfagia eran efectos de la disfunción de los centros hipotalámicos, a un nivel situado por encima de la glándula pituitaria [[Crowe 1910](#), [Cushing 1912](#), [Camus 1922](#)].

La **investigación** en las últimas décadas ha demostrado que la homeostasis de la energía del organismo depende de la acción de varios sistemas y tejidos neuroendocrinos:

1. Varios **núcleos del área IT** (arcuato, paraventricular, ventromedial y lateral);
2. **Tejidos periféricos** implicados en el balance energético (tejido adiposo blanco y pardo);
3. **Vías** que conectan el SNC y los órganos periféricos, es decir el sistema nervioso autónomo;

4. **Señales** hormonales y metabólicas (neuropéptidos y neuromediadores tales como insulina, glucocorticoides, y señales del sistema gastrointestinal) [Clément 1999, Lee 2009].

Los **núcleos ventromediales** del hipotálamo fueron interpretados en los años 80 como centro de la saciedad. Por lo tanto, un daño bilateral de estos núcleos causaría un cambio en el umbral del equilibrio calórico y el nuevo umbral resultante causaría un estado hiperfágico en el paciente [Carmel 1980, Lee 2009, Braunstein 2011]. Se han obtenido resultados experimentales contradictorios en animales: algunos autores han comprobado que una lesión bilateral de los núcleos VM lleva a hiperfagia [Killefer 1970], mientras otros no han obtenido obesidad tras la misma lesión [Swaab 2004]. Se ha postulado que la lesión de los tractos noradrenérgicos o sus terminales sería la responsable del aumento de peso [Gold 1973]. En el hipotálamo lateral habría un centro de la ingesta cuya lesión causaría afagia. Russell, en 1951, describió un síndrome diencefálico de emaciación en niños y pacientes jóvenes que comían normalmente y tenían un crecimiento normal, pero que seguían siendo caquéticos, en los que se encontraron lesiones similares de ambos núcleos ventromediales del hipotálamo, mientras que los adultos con las mismas lesiones mostraban obesidad. [Carmel 1980, Lee 2009, Braunstein 2011]. Otro cuadro típico descrito en tumores que afectan los núcleos VM es el de hiperfagia, deterioro cognitivo, labilidad emocional y episodios de rabia [Swaab 2004, Flynn 1988]. La caquexia hipotalámica sería un reflejo de la lesión simultánea de los núcleos ventromediales y del área lateral del hipotálamo, llevando a anorexia y emaciación, siendo la causa más frecuente la tumoral [Braunstein 2011].

En 1994 la **leptina** fue descrita como un péptido liberado por los adipocitos que funciona como una señal de regulación de la saciedad en el hipotálamo. La concentración circulante de leptina se correlaciona estrechamente con la cantidad total de grasa en el cuerpo. Actúa sobre las neuronas del hipotálamo para reducir la ingesta y estimular la termogénesis [Cancello 2004]. Este péptido activa las neuronas anoréxigenas como son las neuronas POMC y, al mismo tiempo, inhibe las neuronas orexígenas en el hipotálamo (neuronas NPY y AgRP). Por lo tanto, la leptina representa una hormona de supervivencia que tiene como objetivo mantener el equilibrio energético. Su descubrimiento apoya la existencia de circuitos de retroalimentación endocrina implicando factores circulantes que reflejan el contenido de grasa corporal y que actúan sobre el cerebro para reducir la ingesta de alimentos. Entre estas moléculas

con presunta función como señales adiposas están, además de la leptina (desde el tejido adiposo), la insulina y la amilina (desde el páncreas) [Cancello 2004].

La **obesidad hipotalámica** es frecuente en los pacientes con lesiones del hipotálamo (25%), aunque raramente representa el primer síntoma. En la mayoría de los casos se observa en lesiones de gran tamaño involucrando amplias zonas del hipotálamo. La destrucción bilateral de los núcleos VM causa obesidad, debiéndose en el 90% de los casos a tumores, siendo el más frecuente de ellos el CF (60% de los casos) [Braunstein 2011]. Esta obesidad puede ocurrir como parte del síndrome de Fröhlich. En pacientes con CFs se ha observado que, a pesar de una ingesta normal, disminuye la actividad física y que aquellos en los que el tumor daña al hipotálamo muestran un incremento significativo del índice de masa corporal. En series modernas de CFs se ha descrito una prevalencia de la obesidad del 70% y, tras la intervención quirúrgica, la obesidad aparece como complicación en el 50% (30-77%) de los casos que no la presentaban previamente, la mitad de ellos mostrando una hiperfagia severa. [Lee 2009]. En nuestro estudio 25 % de los pacientes presentaban obesidad, 7% de forma aislada y 18 % en el contexto de un síndrome de Fröhlich.

Se han descrito cuatro factores de riesgo para el desarrollo de obesidad tras el tratamiento de tumores cerebrales en niños [Lustig 2011]:

1. La **localización hipotalámica** o talámica del tumor, así como los que se localizan en el lóbulo temporal, estos últimos por la trayectoria transhipotalámica de las radiaciones utilizadas en el tratamiento radioterapéutico;
2. Ciertos tipos tumorales, de desarrollo **diencefálico**, entre los cuales se halla el **CF**;
3. Radiación directa del **hipotálamo**;
4. Un déficit **hormonal** concomitante.

Todas estas circunstancias reflejan un daño del hipotálamo. Según los estudios de Lee, la **localización topográfica** de los CFs es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la obesidad hipotalámica, aunque la hidrocefalia y las endocrinopatías asociadas también tienen cierta influencia [Lee 2009, Braunstein 2011]. Otros autores

defienden que la hidrocefalia no estaría relacionada [Lustig 2011]. En nuestra serie hidrocefalia y obesidad no se asociaron. La obesidad se asocia a DI (88%) y panhipopituitarismo (86%) postoperatoriamente. Se ha descrito un patrón del desarrollo de la obesidad después de la cirugía de CFs, que puede aparecer sin hiperfagia, que se desarrolla en los primeros 6 meses, periodo que es seguido de una fase de meseta o mantenimiento estable a largo plazo del peso corporal y un nuevo incremento del peso en paralelo al crecimiento del tumor. [Lee 2009, Braunstein 2011].

En cuanto al mecanismo exacto por el que se produce dicha obesidad, Daousi defiende un desbalance entre los mecanismos de saciedad y los de apetito. La interrupción de la respuesta a las señales anorexígenas como **leptina e insulina** causada por el **daño hipotalámico** (en concreto de los núcleos arcuato, VM, DM y PV) sería un mecanismo posible para la aparición de la obesidad. La hiperinsulinemia y el desequilibrio del sistema nervioso autónomo también podrían estar involucrados [Daousi 2005]. Daousi no halló relación entre la extensión neuroanatómica de la lesión en el área IT y el grado de obesidad alcanzado. Los pacientes con DI y necesidad de tratamiento sustitutivo **hormonal** crónico con vasopresina mostraron una obesidad más importante, posiblemente como reflejo de un daño más severo, consistiendo en una lesión bilateral de ambos núcleos supraópticos y PV causada por el tumor. El déficit de GH está asociado a obesidad y puede reflejar un daño hipotalámico, ya que, por la proximidad de los centros que controlan liberación de hormona de crecimiento y el balance energético, una misma lesión puede fácilmente deteriorar concomitantemente ambas funciones [Daoussy 2005].

El tratamiento de la obesidad mediante **restricciones calóricas** importantes se ha visto de escasa utilidad en estos pacientes como tratamiento de la obesidad. Se ha descrito que los pacientes con obesidad hipotalámica, en particular por CFs, presentan un gasto energético disminuido, tanto el basal como el voluntario. Por un lado su **metabolismo basal** está disminuido, con un consumo energético periférico menor del habitual. Por otro, la **astenia** y la falta de energía, que persisten tras la sustitución hormonal oportuna, y la disminución de la actividad física que se ha observado en ellos llevan a una menor utilización del aporte calórico, con el consiguiente fracaso de las dietas hipocalóricas en muchos casos. [Lustig 2011].

Por lo tanto un tumor que afecte al área infundíbulo-tuberal lleva a una pérdida del control de la ingesta y del metabolismo con el consiguiente desarrollo de obesidad. Los déficits hormonales hipofisarios concomitantes (por lesión de la hipófisis o por déficit del control hipotalámico) son un factor añadido a su desarrollo. Puede acompañarse de hiperfagia en el caso de lesionar los núcleos ventromediales [Fulton 1929, Reeves 1969, Flynn 1988, Lusting 2011, Young 2012, Morton 2014, Castro-Dufourny 2014].

6. El síndrome de Fröhlich: un síndrome neuroendocrino asociado a craneofaringiomas infundíbulo-tuberales:

El **síndrome de Fröhlich** puede considerarse como la principal manifestación clínica de la lesión del área del infundíbulo-tuberal, y por tanto del síndrome infundíbulo-tuberal [Castro-Dufourny 2014].

En los casos de CFs pertenecientes a la cohorte histórica francesa, los síntomas relacionados con **hipogonadismo** (amenorrea en las mujeres y disfunción eréctil y falta de libido en los hombres, junto con pérdida de los caracteres sexuales secundarios en ambos sexos) estaban, en general, bien descritos. Estos síntomas ocurrían ya sea de forma aislada o asociados con obesidad. En esta última situación asumimos el diagnóstico de síndrome de Fröhlich, diferenciándolo del hipogonadismo causado por el déficit de gonadotropinas secundario a un daño directo de la glándula pituitaria. Esta hipótesis fue apoyada por el hecho de que tanto el hipogonadismo aislado como los demás síntomas de hipopituitarismo se asociaron significativamente con la pérdida de agudeza visual y defectos campimétricos, indicando una compresión mecánica del quiasma por un tumor que crece hacia la cisterna supraselar. El subtipo de CFs que se desarrollan inicialmente dentro de la silla turca o desde el tallo pituitario (topografía **selar-supraselar**) se asociaba con alteraciones visuales y endocrinas en 85 % de los casos, y síntomas de hipogonadismo aislado en el 60%. En contraposición, el síndrome de Fröhlich sólo estaba presente en 9% de los CFs selares-supraselares, mientras se observaba en el 54% de las lesiones desarrolladas primariamente en el área **infundíbulo-tuberal** del STV.

Las estructuras clave afectadas por los CFs que crecen dentro del área infundíbulo-tuberal son la **eminencia media** (EM) y el **núcleo arcuato** (Figura 17).

La eminencia media es el área de la región infundíbulo-tuberal caracterizada por la ausencia de **barrera hematoencefálica**. La red de capilares en esta región permite que una serie de hormonas y moléculas moduladoras del metabolismo energético circulantes en la sangre contacte directamente con las neuronas y células gliales dentro de esta área [Young 2012, 2013]. En el resto del sistema nervioso, la barrera hematoencefálica es una estructura compleja y dinámica, que impide el paso libre de todo tipo de sustancias (iones, péptidos...) entre la sangre de los capilares cerebrales y el espacio intercelular de los tejidos cerebrales y líquido cefalorraquídeo (LCR). Está compuesta, por un lado, por las células endoteliales de los capilares cerebrales y, por otro, por las células endodiales de los órganos circumventriculares. Sin embargo, existen ciertas áreas del sistema nervioso central, perteneciente a los **órganos circumventriculares**, caracterizadas por capilares con una fenestraciones, y unas células endodiales altamente especializadas en el transporte y o secreción. El propósito de esta diferenciación es permitir que ciertos péptidos y proteínas secretados por el tejido nervioso alcancen la sangre circulante y permitir a las células neurales medir ciertos parámetros en sangre. [Rodríguez 2010] La **eminencia media** es una de estas regiones. En el resto del hipotálamo, los cuerpos neuronales encargados de la secreción hormonal se encuentran aislados por una barrera hematoencefálica competente, pero sus **axones** alcanzan áreas libre de barrera dentro de la eminencia media y el lóbulo posterior de la hipófisis para liberar dichos péptidos en los capilares del sistema porta y los capilares sistémicos respectivamente [Rodríguez 2010].

Existe una población especial de células endodimogliales en la eminencia media, los **tanicitos** (Figura 17B). Son las encargadas del transporte activo de sustancias entre sangre y líquido cefalorraquídeo [Rodríguez 2010]. Se trata de un tipo de célula único, que tapizan el suelo del 3V. Su nombre viene del griego *tanus*, que significa alargado, ya que su morfología se caracteriza por una elongación que emite el cuerpo celular hacia el suelo de la EM (Figura 17B). Estas células derivarían, en la vida embrionaria, de la glia radial, al igual que los astrocitos, por lo que comparten características con estas células. Se pueden diferenciar 4 subtipos de tanicitos, cada uno con una función específica. Los subtipos alfa 1 y 2 en ratas se localizan principalmente en los núcleos ventromedial y arcuato respectivamente. Los subtipos beta 1 cubren la

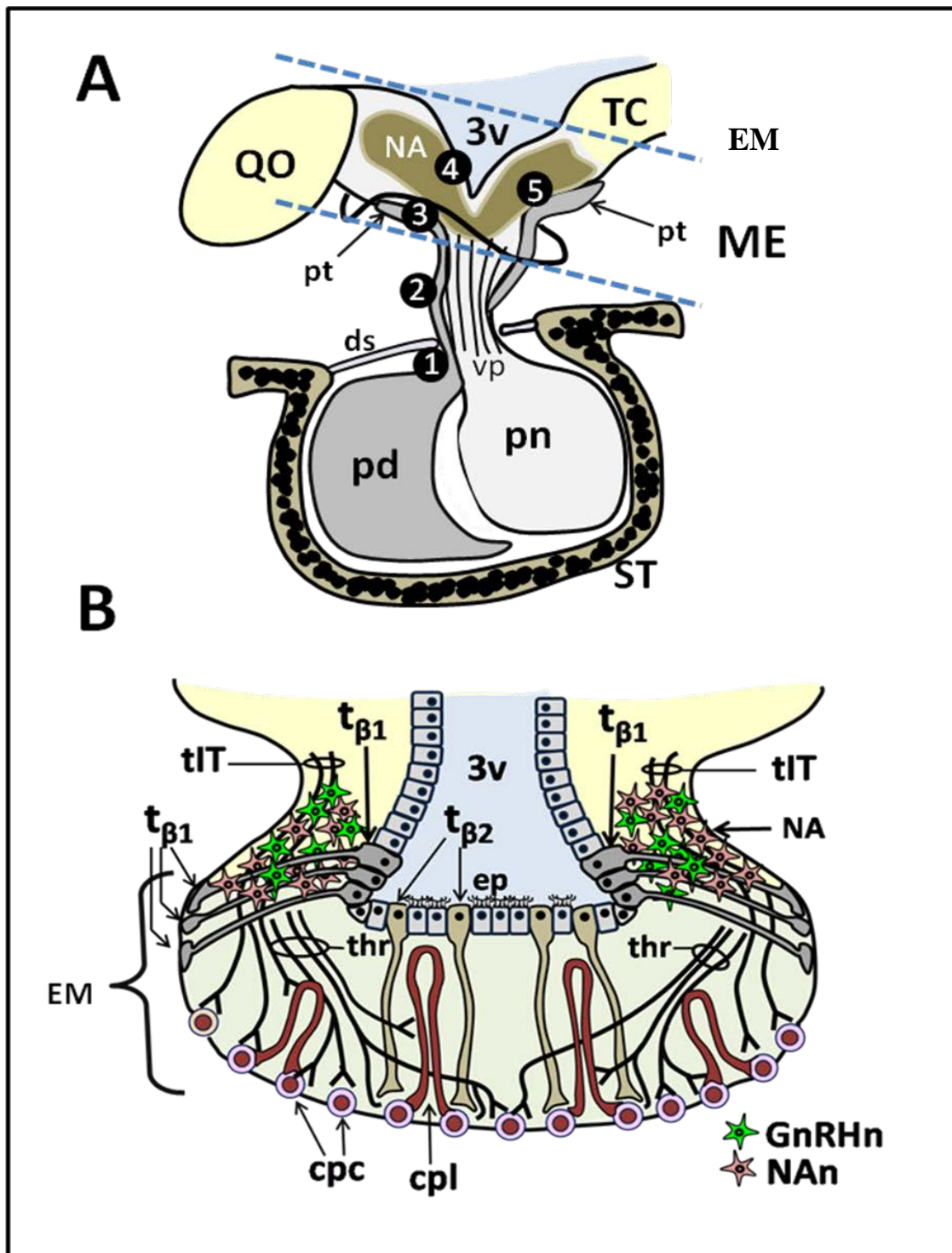


Figura 17: A: Complejo hipotálamo-hipofisario: la región del suelo del tercer ventrículo entre las líneas azules corresponden a la eminencia media (EM) **1-5:** posiciones teóricas del origen del desarrollo de los CFs a lo largo del eje hipotálamo-hipofisario; **ds:** diafragma sellae; **NA:** núcleo Arcuato **pd:** pars distalis; **pn:** pars nervosa; **pt:** pars tuberalis; **QO:** quiasma óptico; **ST:** silla turca; **vp:** vasos portales; **YC:** tuber cinereum; **3V:** tercer ventrículo; **B: Estructura de la eminencia media.** **cpc:** bucles cortos de capilares fenestrados; **cpl:** bucles largos de capilares fenestrados; **ep:** límite ependimal del suelo del 3V (ciliado); **GnRHn:** neuronas secretoras de GnRH; **NAn:** neuronas del núcleo Arcuato; **thr:** tractos terminales de neuronas productoras de hormonas reguladoras; **tβ1:** tanicitos beta 1; **t β2:** tanicitos beta 2; **tiT:** tracto tuberoinfundibular. Modificado de [Castro-Dufourny 2014](#)

evaginación lateral del receso infundibular y proyectan sus parte alongada a las regiones laterales de la EM donde constituyen un manguito separando los terminales neurosecretores del sistema porta. Forman una barrera entre el núcleo arcuato y la EM. Este subtipo contiene transportadores de glucosa tipo 1 y receptores para IGF1 (*insulin like growth factor 1*). El subtipo beta 2 cubre el suelo del receso infundibular y su elongación termina en los capilares del sistema porta de la zona media de la EM. (**Figura 17B**). Forman una barrera entre el LCR y la eminencia media. En conclusión, los subtipos beta ponen en contacto el LCR con la sangre del sistema porta pero hay que resaltar que el flujo de las sustancias a través de los tanicitos se realiza en una sola dirección, desde el LCR hacia la sangre [Rodríguez 2010].

Estas dos propiedades estructurales, la ausencia de una barrera hematoencefálica similar a la del resto del tejido cerebral, y la presencia de células específicas y altamente especializadas en el transporte de sustancias entre LCR y sangre, hacen de la eminencia media el centro que monitoriza las hormonas y factores de regulación hormonal sanguíneos, así como las señales del líquido cefaloraquídeo responsables de la retroalimentación positiva y/o negativa de los circuitos homeostáticos neuroendocrinos. Se ha demostrado experimentalmente que las sustancias liberadas en el espacio perivascular del sistema porta pueden alcanzar el LCR y viceversa, a través de la eminencia media, pero no alcanzan el resto del hipotálamo debido a la barrera que forman los tanicitos entre EM y núcleo arcuato. Las hormonas producidas por neuronas hipotalámicas son liberadas en este área mediante terminaciones axonales procedentes de diversos núcleos, y pueden, desde aquí, llegar al sistema porta, espacio perivascular y espacio intercelular de la EM. Sin embargo no pueden retroceder al LCR del 3V o a la región intercelular del hipotálamo adyacente. [Rodríguez 2010]

El **núcleo arcuato** está en comunicación directa con el LCR del 3V. La interfase entre el núcleo arcuato y el LCR es altamente permeable, en ambos sentidos. Sin embargo, el espacio intercelular del NA y el de la EM, por un lado, y del núcleo VM por otro, están aislados por los tanicitos [Young 2012, 2013, Rodríguez 2010]. Esto permite que el NA funcione como una especie de alarma precoz para el cerebro, detectando sustancias químicas que circulan en la sangre, como glucosa, insulina, y ácidos grasos [Young 2012]. En el seno del NA se encuentran poblaciones celulares responsables de la secreción de hormonas que emiten sus axones tanto hacia zonas

protegidas por barrera hematoencefálica, como los núcleos paraventriculares, como a zonas libres de dicha barrera como la EM [Rodríguez 2010].

La estructura microscópica de este núcleo sigue siendo una incógnita. Se sabe que unas poblaciones específicas de neuronas están implicadas en el **equilibrio energético** y en el **comportamiento alimenticio**. Algunos astrocitos del NA presentan en su membrana un tipo particular de proteína transportadora de glucosa que los capacita para captar glucosa del torrente sanguíneo en unas cantidades mucho mayores que las neuronas. El único sitio de organismo en que se encuentran este tipo de receptores es en los otros tejidos sensores de glucosa, como son el hígado o el páncreas que secretan hormonas en función de las concentraciones plasmáticas de glucosa. Experimentalmente se ha observado que la infusión de glucosa, insulina y ácidos grasos disminuye la ingesta. Otras neuronas en el seno del NA responden específicamente a varios péptidos circulantes que reflejan el grado de adiposidad y el estado nutricional, como la leptina liberada por adipocitos [Young 2012].

Se ha postulado que la **leptina** circulante podría alcanzar el núcleo arcuato desde la eminencia media a través de los axones del NA que se encuentran en esta zona, ya sea porque dichos axones presentan en su superficie el receptor de leptina, ya sea porque son capaces de internalizar la leptina y transportarla en sentido retrogrado [Rodríguez 2010]. Se han identificado en concreto dos poblaciones celulares que responden a la leptina. Una población, localizada cerca del 3V contiene dos neurotransmisores conocidos como **neuropéptido Y** y **péptido relacionado agutí**. Estos dos péptidos estimulan de forma intensa el apetito. Se ha demostrado que la leptina actúa sobre estas células, inhibiendo el apetito. Otra población de células del NA que responde a la leptina contiene **pro-opio-melanocortina (POMC)**. Son neuronas inhibitorias de la ingesta. La lesión de estas células lleva a obesidad. Además se ha demostrado en ratas manipuladas genéticamente para hacerlas insensibles a la leptina que en estos casos no sólo se aumenta la ingesta sino que el hipotálamo es capaz de aumentar el rendimiento energético de los nutrientes para provocar obesidad. Esto es debido a cambios en los niveles de cortisol e insulina, influenciando en la quema de calorías en la grasa parda o disminuyendo la actividad física. Es decir que podría incluso aparecer obesidad sin aumento de la ingesta. [Lustig 2011, Young 2012].

Otra función que parece controlada, al menos en parte, por el NA es la **sexual**. Por un lado es bien sabido que la presencia de leptina en sangre es necesaria para el inicio del desarrollo puberal. Esto representa un mecanismo de defensa del organismo: un nivel de leptina insuficiente refleja un estado nutricional inadecuado para llevar a término una gestación. Se ha descrito en humanos una mutación homocigota del receptor de leptina que se traduce por una obesidad mórbida de inicio precoz y falta de inicio de la pubertad [[Clément 1998](#)]. Pero, además, en el NA se encuentran células que contienen LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone) o **GnRH** (Gonadotropin-releasing hormone). Estas células estimulan la secreción de LH por parte de la hipófisis. Su actividad se ve inhibida por la **LH-*IH*** (LH inhibiting hormone) y estimulada por la **Kisspetina**. El estímulo por parte de estas células productoras de Kisspeptina es esencial para el inicio de la pubertad. Ciertas neuronas dentro del núcleo arcuato miden específicamente el nivel de esteroides sexuales en sangre y liberan los péptidos hormonales que regulan la secreción de gonadotropinas de la glándula hipofisaria. En la primera mitad del ciclo, los niveles de estrógenos inhiben la secreción de LH-RH y por tanto de LH. Pero en la segunda mitad, niveles elevados de estrógenos estimulan la liberación de LH-RH produciendo el pico de LH. Esta discrepancia entre las respuestas a un mismo estímulo se debe a la presencia de dos tipos de receptores distintos a estrógenos. Los receptores alfa responden a bajos niveles de estrógenos e inhiben la actividad de las neuronas que contienen LH-RH, mientras los receptores beta están presentes en otras células de LH-RH y responden a niveles elevados de estrógenos estimulando la actividad de dichas neuronas [[Young 2012](#), [Dudás 2013b](#)].

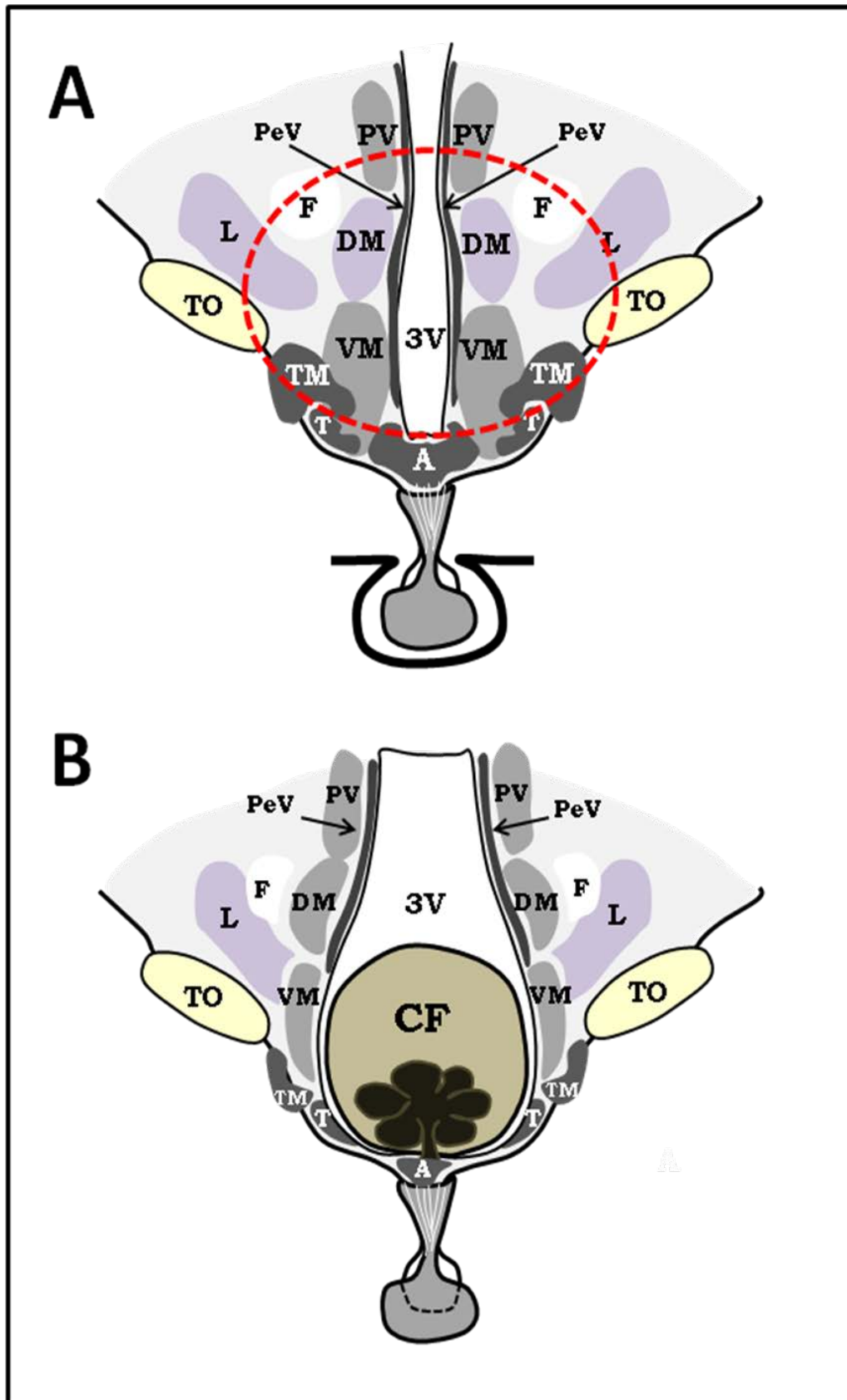
En conclusión, una lesión limitada a la eminencia media y al núcleo arcuato sería capaz por sí sola de causar el síndrome de Fröhlich. Por un lado, el bloqueo del sistema de leptina actuaría a nivel de la saciedad al igual que el bloqueo de otros péptidos-señal como son la insulina y la glucosa. Además dicho bloqueo de la leptina sería responsable del retraso o falta de desarrollo puberal ya que no se captaría la señal de idoneidad de las reservas metabólicas del organismo para iniciar el proceso. Por otro lado, tanto en la pubertad como ya en la etapa adulta, la afectación del feed-back del sistema LHRH - LH - estrógenos sería la responsable de la amenorrea y otros aspectos sexuales. Los CFs infundíbulo-tuberales son precisamente el tipo de tumor que lesiona específicamente este área, siendo por lo tanto un modelo lesional de la región IT [[Castro-Dufourny 2014](#)]. Dicha lesión puede producirse por simple destrucción de los

núcleos hipotalámicos. Pero también se puede postular que la gliosis característica de estos tumores [Pertuiset 1962, King 1979], que afecta a los astrocitos, aísla al NA y la eminencia media, haciéndoles perder su permeabilidad a todos los péptidos que monitorizan, e impidiendo que modulen la respuesta al estado nutricional.

7. Alteraciones psiquiátricas y del comportamiento causadas por craneofaringiomas: un marcador clínico de daño hipotalámico:

El **hipotálamo** desempeña un papel fundamental como centro integrador de las funciones emocionales y cerebrales superiores [Fulton 1929, Anderon 1974, Carmel 1980, Swaab 2004, Kreier 2010, Clarke 2012, Dudás 2013]. Los CFs que implican al tercer ventrículo y al hipotálamo producen con frecuencia profundos cambios emocionales y del comportamiento y defectos severos de la memoria similares a los que se observan en el síndrome de Korsakoff [Alpers 1940, Williams 1954, Malamud 1967]. Algunos pacientes, junto con distrofia adiposo-genital, muestran un estado emocional alegre y eufórico, del tipo manía, o presentan un deterioro intelectual severo, este último descrito por Arturo Biedl como la “forma cerebral” de los tumores pituitarios [Biedl 1913]. Se observan también alteraciones del comportamiento, como insinuaciones sexuales o risas inapropiadas e incluso manifestaciones psicóticas [Alpers 1940]. El estudio de las consecuencias de provocar lesiones experimentales en áreas hipotalámicas concretas de animales ha confirmado el origen hipotalámico de muchos de estos cambios del comportamiento [Ranson 1939, Bard 1928].

T.H. Weisenburg repasó los síntomas clínicos causados por los **tumores del 3V**, que eran probablemente debidos a la distorsión anatómica del diencefalo. Este autor atribuyó la presencia de apatía, somnolencia diaria y psicosis de tipo Korsakoff en estos pacientes al efecto de la hidrocefalia. Sin embargo, estos síntomas aparecían también en ausencia de ésta. Según Weisenburg, Stewart había sido el primer autor en relacionar estos síntomas con la presión o invasión del STV [Weisenburg 1911]. Fueron los discípulos de Cushing, Jonh F. Fulton y Percival Bailey, quienes correlacionaron por primera vez la presencia de somnolencia, **alteraciones mentales** y deterioro cognitivo en pacientes con tumores del 3V con la invasión o la ocupación de áreas específicas del



hipotálamo [Fulton 1929, Bailey 1933]. Alpers recalcó que estos síntomas se debían a un daño en el hipotálamo, sin afectación del cortex [Alpers 1937]. En nuestra cohorte de CFs, la presencia de las alteraciones psiquiátricas y de la memoria resultó efectivamente ser un hallazgo independiente de la existencia de hidrocefalia, y que traducía un daño directo de las estructuras hipotalámicas adyacentes al tercer ventrículo.

Arseni estudió la evolución en el tiempo de los síntomas psiquiátricos asociados con tumores hipotalámicos distintos de los CFs, sin hidrocefalia. Propuso la existencia de dos tipos de alteraciones psiquiátricas. En el primer tipo, describió un patrón de síntomas psiquiátricos que comenzaría como una inhibición de las "funciones psíquicas energéticas" con astenia, bradipsiquia, seguidas por indiferencia y apatía a los estímulos externos y, por último, la aparición de déficit de atención y memoria. Habría un segundo tipo, "expansivo o maníaco", caracterizado por desinhibición y agitación [Arseni 1959].

Se han descrito una gran variedad de cambios en el **estado de ánimo** en las lesiones del hipotálamo, siendo las más frecuentes los episodios maníacos y la ansiedad, seguidas de la depresión e irritabilidad. Se pueden observar también episodios de mutismo. Para Alpers, el hipotálamo es sólo uno de los eslabones en la cadena de generación y manifestación de las emociones. [Alpers 1940]. Estudios recientes han relacionado los núcleos Paraventriculares (NPV) (**Figura 18**) con la depresión. Se postula una pérdida de la capacidad del hipotálamo lesionado para activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. También se cree que la afectación del núcleo supraquiasmático, al alterar los ritmos circadianos, podría conducir a dichos síntomas [Haller 2013]. Hoy en día aún quedan muchas dudas sobre la influencia del hipotálamo sobre la depresión

Los cambios en la **personalidad** asociados a lesiones del hipotálamo se caracterizan sobre todo por un cambio en el carácter del paciente y pérdida de inhibición y del cuidado de sí mismo, así como indiferencia al medio, con la consecuente pérdida de habilidades sociales y calidad de las relaciones con su entorno. En algunos casos, se ha podido objetivar la clara mejoría de dichos síntomas tras la resección quirúrgica de los tumores y la descompresión del hipotálamo [Alpers 1940]. Hess fue el primero en demostrar experimentalmente el papel del hipotálamo en el comportamiento, en 1928, al

provocar respuestas emocionales al estimular eléctricamente el hipotálamo. Sin embargo, la estimulación de distintos núcleos pueden llevar al mismo resultado. No parecen coincidir los mapas anatómicos y los electrofisiológicos. Curiosamente, los cambios en el comportamiento debidos a lesiones del hipotálamo precisan de los estímulos específicos: no se produce el impulso de hiperfagia si no existe alimento disponible, o la agresividad sólo aparece si se encuentra en las proximidades otro individuo [Haller 2013].

En cuanto a las manifestaciones **psicóticas**, se observan confusión, desorientación, alucinaciones y crisis maníacas. Lhermitte, en 1932, fue el primer autor que describió las **alucinaciones** como un síntoma causado por lesiones del hipotálamo [Riddoch 1936a, Alpers 1940]. Sospechaba que fueran un síntoma secundario a la alteración del sueño. Dichas alucinaciones ocurrían con mayor frecuencia en las lesiones del hipotálamo posterior, ya sea como síntoma aislado o asociado a un estado de confusión [Riddoch 1936a]. Hay que destacar que todas las alucinaciones descritas en el seno de tumores que afectan al hipotálamo son del tipo visual, probablemente por la proximidad de los centros visuales que se ven afectados junto al hipotálamo [Alpers 1940]. En ciertos casos los pacientes son capaces de discernir entre sus alucinaciones y la realidad.

Se observan reacciones de **ira** inadecuada y desproporcionada ante estímulos externos en el caso de lesiones extensas del hipotálamo, lo que dificulta determinar la ubicación exacta de la lesión responsable de estos ataques [Carmel 1980]. Los primeros experimentos realizados encaminados a determinar el origen de dichos ataques de rabia o *sham rage* fueron llevados a cabo por Cannon y Briton y Bard, descortizando gatos y perros [Haller 2013]. En estos animales se observaban episodios de rabia violenta, acompañada de activación del sistema nervioso simpático, ante estímulos leves. Se deducía de esto que el cortex no era necesario para la generación de la rabia. Se ha postulado como causa de la agresividad la pérdida de inhibición desde el cortex. En efecto, se ha visto que en animales los comportamientos agresivos están muy influenciados por las hormonas (especialmente testosterona, pero también estrógenos, DHEAS, cortisol...) pero que, sin embargo, en primates y seres humanos este comportamiento está más influenciado y matizado por el entorno, ya que el cortex, más desarrollado en estas especies, produciría un control inhibitorio [Haller 2013]. En 1937 Bard demostró experimentalmente que el origen se situaba en el hipotálamo y Ranson

confirmó este hallazgo estimulando eléctricamente el hipotálamo en gatos [Ranson 1939, Alpers 1940]. Al contrario, un estado de apatía e inactividad se observa con las lesiones del hipotálamo medial posterior [Carmel 1980]. La destrucción del hipotálamo anterior en niños de menos de 2 años causa un estado de felicidad con hiperactividad que evoluciona, con el tiempo, hacia un estado más agresivo.

Reeves y Plum describieron un *síndrome ventromedial* específico que consistía en hiperfagia llamativa, obesidad y ataques de rabia incontrolada, que había sido causado por la destrucción bilateral de los núcleos ventromediales (VM) del hipotálamo, junto con la eminencia media [Reeves y Plum 1969] (**Figura 18A**).

Los **núcleos VM** median la integración de los impulsos corticales en el hipotálamo. Una destrucción completa de estos núcleos causa un comportamiento violento, caracterizado por ataques de rabia y la activación del sistema nervioso simpático. La confirmación anatómico-clínica de este síndrome ventromedial específico ha sido posible gracias a la descripción de casos de CFs individuales que proporcionaban estudios detallados de autopsias [Hess 1954, Collins 1942, Killeffer 1970, Flynn 1988]. El **núcleo VM** se extiende desde la superficie basal del tuber cinereum hasta la parte media del hipotálamo, junto a las paredes del 3V, a cada lado de este. Por lo tanto, este núcleo se puede dañar por cualquier subtipo de CF que implique el 3V (**Figuras 16B y 18B**). Este dato se ve confirmado en nuestro estudio, ya que la presencia de síntomas psiquiátricos ocurrió en una alta proporción y de forma similar, aproximadamente en el 75% de los pacientes, para las tres topografías que se ocupan el 3V. En cambio, ninguno de los casos de CFs selar/supraselar, que por definición respetan el suelo del 3V, presentó alteraciones psiquiátricas. Una actitud apática, embotada que desemboca en confusión y episodios de irritabilidad o franca agresividad son los cuadros psiquiátricos más frecuentemente descritos asociados a CFs intraventriculares e infundíbulo-tuberales [Weisenburg 1910, Biedl 1913, Cushing 1932a, Le Gros 1938, Alpers 1940, William 1954, White 1955, Malamud 1967, Palmai 1967, Kanh 1972].

Un deterioro del intelecto así como una demencia **tipo Korsakoff**, acompañada a veces por alucinaciones, pueden también aparecer [Austerheim 1957, Malamud 1967, Iczl 2003]. Se trata de la alteración de la memoria típica de lesiones del hipotálamo. Se caracteriza por una capacidad drásticamente reducida de almacenar los recuerdos a

corto plazo, que se substituyen por recuerdos falsos o *fabulaciones*. Cox atribuyó el deterioro de la memoria a una pérdida de atención debida a la somnolencia [Cox 1937]. Williams y Pennybacker fueron los primeros autores en recalcar su presencia en el 75% de CFs que implicaban al tercer ventrículo y/o al hipotálamo, independientemente de la existencia o no de hidrocefalia [Williams 1954]. Hemos podido confirmar sus resultados en nuestra cohorte, en la cual los defectos de la memoria también ocurrieron independientemente de la presencia de hidrocefalia. Por otro lado, la pérdida de memoria se asoció claramente con la extensión del tumor dentro de la luz del tercer ventrículo (100% de los casos) y al daño estructural del STV (el 93% de los casos).

Delay, tras estudiar 108 casos de tumores del tercer ventrículo que presentaban síndrome de Korsakoff, entre los cuales se incluían varios CFs, demostró que este defecto tiene su origen en la interrupción de un *circuito de memoria* esencial, formado por una vía hipocampo-mamilo-talámico-cingulada, afirmación corroborada por numerosas evidencias [Dott 1938, Williams 1954, Northfield 1957, Delay 1964, Palmai 1967, Kanh 1972, Yarde 1995, Tanaka 1997, Pascual 2011, 2013a]. Se cree que el síndrome de Korsakoff observado en pacientes con tumores del 3V es debido a una pérdida de los procesos de codificación específicos de contextualización de las escenas realizadas por los **cuerpos mamilares** (CMs), dos núcleos sólidos que protruyen en el hipotálamo caudal, justo posteriores al tuber cinereum (**Figura 18 A**) y ligadas al punto de vista particular del sujeto [Vann 2004]. Un daño directo a los CMs o a sus vías aferentes (las fórnices) y eferentes (vías mamillo-talámicas), ha sido definido como el principal mecanismo de afectación de la memoria episódica [Tanaka 1997, Kapur 1998, Braunstein 2011, Haller 2013].

Este tipo diencefálico de amnesia, en el cual la memoria de acontecimientos se deteriora pero no el reconocimiento de contextos familiares, se ha descrito característicamente en lesiones o atrofia de los **CMs**, una alteración anatómica observada generalmente en el **CFs intraventriculares** [Vann 2004, Pascual 2011, 2013a]. Dicha atrofia puede ser causada por una lesión de los fornices a cualquier nivel anatómico a lo largo de su trayectoria, desde los agujeros de Monro hasta el tuber cinereum. Esta es la razón por la que los CFs del subtipo infundíbulo-tuberal y estrictamente intraventricular muestran prevalencias similares de amnesia tipo Korsakoff, como queda demostrado en nuestra cohorte. En 5 casos de CFs retroquiasmáticos intervenidos por Kanh, se produjo una mejoría del déficit mnésico

tras la resección tumoral [Kanh 1972]. Hay que recalcar que la afectación de la memoria tipo Korsakoff es excepcional en niños. En nuestro estudio ningún niño menor de 17 años presentó en efecto deterioro de la memoria. Esto puede ser debido a que en niños, los CFs raramente afectan a los cuerpos mamilares, ya que ascienden por delante del tallo hipofisario hacia el tercer ventrículo, mientras que en adultos se desarrollan en la cara posterior del receso infundibular [Kanh].

En conclusión, aunque el papel del hipotálamo en las distintas afectaciones psiquiátricas todavía no está del todo aclarado, debido en parte a que estas funciones psíquicas son controladas o moduladas también por el cortex, está demostrado que la lesión de ciertos núcleos conlleva alteraciones psíquicas y de la memoria. En particular el daño de los NVM lleva a ataques de ira, y la de los cuerpos mamilares a amnesia del tipo Korsakoff. Lesiones en otros núcleos producen a alteraciones del comportamiento y del estado de ánimo. Estos síntomas, cuando aparecen en pacientes con tumores que afectan al tercer ventrículo, deben hacer sospechar un daño del hipotálamo, en particular a los núcleos localizados en las paredes de este ventrículo, a un nivel más alto que el infundíbulo o el tuber cinereum, en general por compresión. Los CFs estrictamente intraventriculares asocian con frecuencia estos síntomas y pueden ser considerados un modelo de lesión de dichos núcleos (**Figura 18**). Los CFs IT pueden presentar también síntomas psiquiátricos ya que en su crecimiento pueden alcanzar la parte basal de los NVM, en un primer momento, para extenderse después al resto del hipotálamo (**Figura 16**). Sin embargo, en numerosos casos, los síntomas psiquiátricos debidos a afectación por compresión de los núcleos más altos han podido ser revertidos tras el tratamiento quirúrgico.

8. Pronóstico quirúrgico de los craneofaringiomas con afectación hipotalámica. Influencia de la topografía tumoral en la planificación del tipo de abordaje y grado de resección:

Además de la falta de sustitución hormonal y de la precariedad de la instrumentación disponible, la creencia errónea de una localización selar de los CFs y el

desconocimiento de las relaciones anatómicas del área IT y su implicación por los CFs fueron la causa de la alta mortalidad que presentaron los pacientes sometidos a las primeras cirugías de estos tumores [Pascual 2014c]. Hoy en día, el tratamiento de los CFs sigue siendo un reto y un motivo de polémica al que se enfrentan los neurocirujanos y los clínicos que tratan la patología pituitaria, en especial en cuanto al tipo de abordaje y grado de resección recomendados en cada caso. Esta controversia se debe, en parte, a la gran variabilidad existente en cuanto a la edad de presentación, las relaciones topográficas, el tamaño, la consistencia, el grado de adherencia y el comportamiento de dichas lesiones. Antes de planear tanto el abordaje como el grado de resección quirúrgica, debe realizarse una valoración preoperatoria exhaustiva de las relaciones anatómicas del CF con respecto al hipotálamo, ya que es esencial predecir el grado de implicación hipotalámica y la posibilidad de realizar, de forma viable y segura, dicha resección [Pascual 2004, 2013a].

Tanto la descripción inicial de Erdheim como las numerosas aportaciones de otros autores de principios del siglo XX [Babinski 1900l, Erdheim 1904, Jumentié 1924] hacen referencia a craneofaringiomas que han sustituido o invadido el área infundíbulo-tuberal. Estos CFs respetan a menudo la integridad de la hipófisis y de su tallo. Debido a esta localización con expansión en el seno del diencéfalo, numerosos cirujanos de las décadas siguientes consideraron que estos tumores debían ser clasificados como lesiones *hipotalámicas* más que *selaes-supraselaes* [Erdheim 1904, Dott 1938, Bayley 1939, Kanh 1955, 1973, Northfield 1957, Steno 1985, Sweet 1988]. J.H. Biggart y Normann Dott fueron los primeros autores en considerar los CFs como lesiones que se desarrollaban en la unión del quiasma óptico y el receso infundibular [Biggart 1961].

Aunque los CFs situados en el hipotálamo eran considerados como tumores inoperables o no susceptibles de resección quirúrgica con las técnicas disponibles en aquella época, Dott obtuvo resultados exitosos en la resección de cuatro tumores que habían crecido en el STV, utilizando una técnica especial que minimizaba el riesgo de daño hipotalámico. La fuerte adherencia de los CFs al hipotálamo observada fue considerada la principal causa de resección incompleta y de mal pronóstico del paciente [Pascual 2014c].

Douglas Northfield en Reino Unido, y V. Grekhov en URSS fueron los primeros en proponer la categoría topográfica de **CF tuberal** para aquella con un origen intrapial que había remplazado el STV y/o la pared anterior del 3V. Sin embargo este concepto fue sustituido en la literatura por el de **retroquiasmático** en el clásico esquema basado en la relación del tumor con respecto al quiasma óptico [Rougerie 1962, Pertuiset 1975] (**Figura 13**). De hecho, estas lesiones eran difícilmente visibles desde un acceso basal estándar (*subfrontal/ pterional*) (**Figura 12**), lo que condujo a un importante número de cirugías fallidas. William Sweet observó una brecha anatómica en el STV resultante de la resección total de dichas lesiones. Juraj Steno confirmó la invasión del STV por parte de la mayoría de los CFs que además presentaban una banda de intensa adherencia al hipotálamo. Según él, la zona central del tuber cinereum está en general ausente y el infundíbulo es sustituido por el tumor [Steno 1985]. Otro autores han confirmado esta diferencia entre los CFs que crecen en el espesor del STV frente a los, más raros, que son puramente intraventriculares [Kononov 1981, Qi 2011]. Del mismo modo, en nuestro trabajo, en la mayoría de casos, el CF había remplazado el área infundíbulo-tuberal del STV.

En 2004, **José M. Pascual** diseñó una clasificación topográfica para los CFs total o predominantemente intraventriculares, en función de su relación con el tercer ventrículo [Pascual 2004]. El objetivo de esta categorización fue recalcar la existencia de dos tipos dentro de los comúnmente llamados CFs *intraventriculares*: los **estrictamente intraventriculares** y los **no estrictamente intraventriculares o IT** (**Figura 14**). Este último subgrupo se relaciona con un menor éxito en los intentos de resección total y un peor pronóstico debido a su íntima relación con el hipotálamo y es la más frecuentemente descrita en las series recientes, al igual que en la nuestra [Kubota 1980, Steno 1985].

Aunque la base para determinar la inclusión de un tumor en uno u otro subgrupo se basa en la preservación del STV o su disrupción, la trascendencia de esta distinción se basa en la existencia de una **banda de fuerte adherencia** al tejido neural circundante en los NEIV, que representan aproximadamente el 75% de las lesiones que ocupan el 3V. Esta adherencia tumoral está relacionada con la ausencia de una barrera leptomeníngea que separe el tumor del tejido neural, pues el tumor se desarrolla originalmente dentro de la capa de tejido nervioso del infundíbulo o tuber cinereum, por debajo de la piamadre [Ćiric 1987, Pascual 2008,2011, Qi 2011, Pan 2011]. El

crecimiento progresivo de los CFs originados dentro del STV causaría un adelgazamiento y atrofia del tejido neural, y el área IT resultaría progresivamente remplazada por la masa tumoral [Qi 2011, Pan 2011].

Al mismo tiempo, una *gliosis reactiva* se desarrollaría entre el tumor y el hipotálamo. Esta gliosis forma una especie de cápsula, compuesta externamente por neuroglia e internamente por tejido fibroso. Existe una gran controversia entre los autores acerca de la funcionalidad de esta banda de tejido neural que rodea a los CFs IT, siendo motivo de discrepancia la posibilidad de atravesarla sin producir daño alguno [Sweet 1988] o la necesidad de respetarla, por ser un tejido aún funcional [Pertuiset 1962, King 1979]. Aunque dicha área de gliosis reactiva alrededor del tumor se usa como plano de disección, no puede ser considerada un límite anatómico de la tumoración en todos los casos, ya que se ha demostrado la existencia de unas protusiones tumorales, a modo de dedos, que penetran directamente en el hipotálamo circundante, en numerosos estudios microscópicos [Northfield 1957, Sweet 1988, Kubota 1980, Kobayachi 1981, Steno 1985, Pan 2011]. Estas prolongaciones son consideradas como las responsables de las recidivas precoces tras las resecciones totales macroscópicamente y se han descrito en los dos tipos anatomopatológicos, adamantinomatosos y papilares [Erdheim 1904, Northfield 1957, Hoffmann 1979, Yasargil 1996]. Otros autores defienden que no se trata de una verdadera invasión por parte del tumor, sino del punto de origen de la lesión, en el espesor del STV [Pascual 2008, Pan 2011]. En contraposición, los CFs estrictamente intraventriculares presentan un pedículo que los une al STV sin gliosis reactiva.

Tras una resección completa de los CFs IT o SIV, se puede observar un amplio defecto de continuidad o orificio en el STV que abarca el infundíbulo o eminencia media tanto intraoperatoriamente [King 1979, Kassam 2008, Cavallo 2012] como en estudios de RMN posoperatorias [De vile 1996, Steno 2004, Saint Rose 2005, Puget 2007, Pascual 2013acd]. Un defecto de este tipo prueba el desarrollo dentro del STV del tumor. Como numerosos CFs infundíbulo-tuberales respetan el tallo pituitario mientras presentan adherencias extensas y rígidas al hipotálamo, la integridad anatómica de dicho tallo no debe interpretarse, en este subtipo tumoral, como un hallazgo que favorezca una resección radical del tumor [Jung 2009].

La morbi-mortalidad tras la intervención de los CFs intraventriculares es tres veces mayor que la observada tras el tratamiento quirúrgico de la lesiones selares-supraselares [Pascual 2004, 2011]. En nuestra cohorte, la topografía IT se relacionó con un mal pronóstico a medio y largo plazo. La principal causa es el daño quirúrgico directo al hipotálamo durante la resección de CFs ITs, como se ha demostrado en estudios necrópsicos [Northfield 1957, Yasargil 1990]. La invasión del hipotálamo sigue siendo el factor limitante para una resección total, debido a la falta de un plano de disección seguro y no funcional, ya que no existe un claro límite leptomeníngeo. Solo los CFs extrapiales serían subsidiarios de una resección completa [Ciric 1981]. Otro motivo de daño hipotalámico es la alteración de su vascularización durante la manipulación tumoral [Konovalov 1998]. Este hecho puede producirse por la tracción ejercida sobre las adherencias infundíbulo-tuberales del tumor [Long 1973]. Para evitarlo es necesario disponer de una exposición adecuada de las porciones IT e intraventricular del CF en todas las fases de la intervención.

Ningún **abordaje** supratentorial puede ofrecer esta visión completa. En el caso de los CFs IT, el clásico acceso *pterional* (**Figura 12**) no permite una exposición adecuada de la parte antero-inferior de las paredes del 3V ipsi-lateral al lado del abordaje ni de los vasos perforantes del hipotálamo que rodean la cápsula tumoral. Esto llevó a Gazi Yasargil y Juraj Steno a utilizar, con éxito, el abordaje combinado *transcalloso- pterional* [Steno 1985, Yasargil 1990, 1996]. Como alternativa, Sweet propuso un acceso *trans-lamina-terminalis*, tanto para CFs IT como EIV. Con esta técnica se han obtenido resultados satisfactorios de resección total [Sweet 1988, 1994]. Su mayor limitación reside en que los restos tumorales adheridos al quiasma permanecen difícilmente visibles. Por otro lado, usando un abordaje *transesfenoidal extenso*, al área supraselar, es posible realizar una resección minuciosa y precisa de los CFs IT, ya que se obtiene una visión directa de los vasos hipotalámicos [Kassam 2008, De divitis 2007, cavallo 2012]. La vía de abordaje, que además de la topografía y tamaño del tumor depende de la experiencia del cirujano, ha sido propuesta como un factor predictivo del pronóstico postoperatorio [Komotar 2012].

Por lo tanto, la elección de la **vía de abordaje** debe estar enfocada a la resección del tumor y sus adherencias bajo la visión directa para evitar el daño hipotalámico. Para ello una exacta clasificación topográfica del CF y una correcta evaluación del daño hipotalámico son de vital importancia a la hora de elegir y

planificar el tratamiento. Las categorías de CFs infundíbulo-tuberal (no estrictamente intraventricular) y secundariamente intraventriculares causan una destrucción importante de la eminencia media e involucran de forma significativa a los núcleos y tractos de la región tuberal del hipotálamo [[Kubota 1980](#), [Kobayachi 1981](#), [Steno 1985](#)] (**Figura 14 (casos C, D) y 16**). Sin embargo, incluso con las técnicas de alta resolución más recientes y modernas como la resonancia magnética nuclear (RMN), un diagnóstico exacto y fiable de la afectación de los núcleos hipotalámicos del 3V por el CF es muy difícil de establecer en el momento del diagnóstico de la lesión, especialmente en casos en que el CF ha alcanzado un gran tamaño [[Pan 2011](#), [Qi 2011](#)]. Por ello cobra más importancia aún el detectar síntomas clínicos de daño hipotalámico.

Los **síntomas de daño hipotalámico** se diagnostican y describen de forma deficiente, o incluso se obvian, en la mayoría de las series clínicas o quirúrgicas modernas de CFs. Aparte de la clínica visual y endocrinológica de origen pituitario, es de vital importancia investigar y recoger todos los síntomas de daño hipotalámico asociado con los CFs, incluyendo alteraciones, desde sutiles a severas, del SNA, sueño o memoria, así como cambios en el comportamiento o estado de ánimo o disminución del nivel de conciencia. En un modelo multivariable que tenía en cuenta tanto los datos anatómicos como clínicos, la presencia de síntomas psiquiátricos ha mostrado ser un parámetro útil para diferenciar los CFs estrictamente intraventriculares de los IT [[Pascual 2013 a](#)]. Este hecho avala la existencia de un límite anatómicamente diferenciable entre la lesión de los núcleos del hipotálamo basal dentro del STV y la del resto de los núcleos y vías nerviosas que transcurren a un nivel más alto. Mientras las lesiones puramente intraventriculares son, en general, tumores sólidos escamoso-papilares, que presentan un pedículo fibroso que los une al suelo o paredes del 3V, que puede ser seccionado de forma segura en la mayoría de los casos (**Figura 18**), la mayoría de los CFs infundíbulo-tuberales son lesiones adamantinomasas, sólido-quísticas, que presentan a su alrededor una banda de fuerte adherencia al hipotálamo circundante (**Figura 16**). Esta última categoría, junto con los CFs SIV, muestra la mayor prevalencia de síndrome IT, presente en aproximadamente un 75% de los casos, por lo que este síndrome puede ser utilizado en el preoperatorio como un signo de inestimable valor de implicación del hipotálamo basal por el tumor. La presencia de complicaciones y secuelas a largo plazo típicas del síndrome IT se ha correlacionado con el grado de afectación anatómica del área IT en RMN posoperatorias [[Dejean 1952](#),

[De vile, Saint rose 2005\]](#) y la presencia de clínica de afectación hipotalámica preoperatoria.

Por consiguiente, el CF infundíbulo-tuberal debe ser identificado de forma exhaustiva tanto clínica como neuroradiológicamente antes de llevar a cabo cualquier intento de resección total del tumor. La detección activa del síndrome IT puede ser una herramienta para su correcta identificación. En estos tumores, el área circundante de fuerte adherencia debe respetarse y no resecarse.

Conclusiones

“I think it’s important in relation to tumors of the hypophysis to distinguish between tumors arising from the hypophysis itself and tumors merely in the infundibular región.”

Harvey Cushing (1869-1939)

1. Características epidemiológicas y clínicas de la cohorte francesa de craneofaringiomas:

1. a La cohorte histórica francesa de CFs (1705- 1973) comprende un total de 127 pacientes con una **distribución por sexos** de 58% de hombres y 42% de mujeres, y una **edad media** de 34 +- 18 años. Esta distribución etaria es distinta a la distribución bimodal, en adultos y niños, descrita clásicamente.

1. b El diagnóstico de CF en esta serie fue fundamentalmente clínico, siendo los **síntomas** de afectación visual e HTIC los más frecuentes.

1. c Se han identificado tres grandes **síndromes** clínicos, IT, hipotalámico e hipofisario, según el nivel de daño anatómico y funcional del complejo hipotálamo-hipofisario. El síndrome más frecuentemente descrito fue el IT (51,2%). Este síndrome incluye DI, somnolencia y síndrome de Fröhlich u obesidad.

2. Correlación clínico-topográfica en la cohorte francesa de CFs:

2. a La distribución de los síndromes infundíbulo-tuberal, hipotalámico e hipofisario se correlacionó con la **topografía** del CF.

2. b El **síndrome IT** se asoció principalmente a los CFs no estrictamente IV (74%) y secundariamente IV (75%). La somnolencia y la DI resultaron ser dos síntomas típicos de afectación IT y no debidos al daño del tallo ni a la hidrocefalia.

2. c El **síndrome hipotalámico** se asoció principalmente a CFs no estrictamente IV (77%) y estrictamente IV (72%). Las alteraciones psiquiátricas y de la memoria son producidas por lesión en los núcleos hipotalámicos situados por encima del área IT.

3. El CF como modelo de lesión infundíbulo-tuberal:

3. a A pesar de ser considerado clásicamente como un tumor selar-supraselar, los CFs en esta cohorte fueron más frecuentemente de **localización infundíbulo-tuberal** o no estrictamente intraventricular (37%)

3. b Los CFs ITs o no estrictamente IVs se originan y desarrollan dentro del tejido nervioso del infundíbulo y tuber cinereum adyacente. A este nivel dañan la **eminencia media** y los **núcleos arcuato, ventromediales, tuberales y tuberomamilares**.

3. c El **síndrome de Fröhlich** es un síndrome neuroendocrino clásico, descrito en 1900 por Babinski y en 1901 por Fröhlich, típicamente asociado a CFs ITs.

3. d El origen de la obesidad progresiva e infantilismo sexual del síndrome de Fröhlich es la lesión del **núcleo arcuato y la eminencia media** como se demuestra en la autopsias de la cohorte francesa de CFs.

4. Predicción de riesgo quirúrgico en CFs basado en datos de afectación de la región IT:

4. a La **evaluación clínica** de la presencia de síntomas del síndrome IT e hipotalámico es fundamental para definir el riesgo asociado a la intervención quirúrgica en cada paciente.

4. b La presencia de síndrome de Fröhlich u obesidad progresiva y somnolencia implican una lesión anatómica y funcional del **STV** que habrá que correlacionar con estudios neuro-radiológicos.

4. c El subgrupo de CFs ITs muestra un plano circunferencial de alta **adherencia** al STV e hipotálamo que debe respetarse para prevenir la elevada morbi-mortalidad quirúrgica como se demuestra en esta serie (46%).

Bibliografía

“Generalization concerning symptoms, syndromes and localizations could be supported only by such a large body of data.”

Walter R. Hess (1881-1973)
Premio Nóbel.

1. Ajuriaguerra J, Hecaen H, Sadoun R (1954) Les troubles mentaux au cours des tumeurs de la région méso-diencephalique. **Encéphale** **43**: 406-78
2. Alpers BJ (1937): Relation of the hypothalamus to disorders of personality, report of a case. **Arch Neurol and Psychiatry**, **38**, 291-303
3. Alpers BJ (1940) Personality and emotional disorders associated with hypothalamic lesions. In: Fulton JF, Ranson SW, Frantz AM (eds): The hypothalamus and central levels of autonomic function. **Ass Res Nerv Mental Dis XX**. Baltimore, Williams and Wilkins Cie pp 725-752
4. Anderson E, Haymaker W (1974) Breakthroughs in hypothalamic and pituitary research. In: Swaab DF, Schade JP (eds): Integrative Hypothalamic Activity. **Prog. Brain. Res. Vol 41**, Elsevier, Amsterdam (Netherlands), pp 1-70
5. Andral G (1832) Disease of the brain, in Andral G: A Treatise on Pathological Anatomy, Vol 2, New York, Samuel Wood and sons, pp 445-507
6. Arseni C, Oprea I (1959) Les troubles psychiques produits par les tumeurs du troisième ventricule, **Encéphale**. **48** : 235-45.
7. Aschner B (1912) Über die function der hypophyse. **Pflügers Archiv** **146**: 1-146
8. Austarheim K (1957) Psychotic reactions caused by cerebral tumors. Report of two craniopharyngiomas. **J Clin Exp Psychopathol** **18**: 70-7
9. Babinski J (1900) Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. **Rev Neurol** **8**: 531-533.
10. Bailey P (1933) Craniopharyngiomas. Syndrome of the Hypothalamus. In Bailey P (ed): Intracranial Tumors. Springfield, Illinois, Charles H Thomas Publisher, pp 113-137
11. Bailey P, Bremer F (1921) Experimental diabetes insipidus. **Arch Int Med** **28**: 773-803
12. Bard P (1928) A diencephalic mechanism for the expression of rage with especial reference to the sympathetic nervous system. **Am J Psychol** **84**: 490-515
13. Bauer HG (1959): Endocrine and metabolism conditions related to pathology in the hypothalamus: a review. **Journal of nervous and mental disease**, **128**: 323-338
14. Bauer, HG (1954) Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease. A survey of 60 cases, with autopsies. **J Clin. Endocr. Metab.** **14**: 13-31
15. Ben-Shlomo A, Melmed S (2011) Hypothalamic regulation of anterior pituitary function. In Melmed S (ed): The Pituitary, Third Ed, Amsterdam, Academic Press, Elsevier, pp 21-45
16. Biggart JH (1961) Pathology of the nervous system. A student's introduction, 3rd edn. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 322-327
17. Biedl A (1913) Innere Sekretion. Ihre Physiologischen Grundlagen und Ihre Bedeutung für die Pathologie. Wien, Urban & Schwarzenberg

18. Boitelle G, Fruhling L, Boitelle-Lentulo C (1952) Syndrome de Cushing avec confuso-démence symptomatique d'un craniopharyngiome. **Ann Med Psychol (Paris)** **110**: 179-182
19. Boudet G, Clunet J (1910) Contribution à l'étude des tumeurs épithéliales primitives de l'encéphale. **Arch Méd Exp Anat Pathol** **12**: 379-411
20. Bourguet J (1927) Quatre cas d'infantilisme hypophysaire. **Bull Mem Soc Chir Paris** **19**: 818-833
21. Boyce R, Beadles F (1893) A further contribution to the study of the pathology of the hypophysis cerebri. **J Pathol Bacteriol** **1**: 359-383
22. Braunstein DG (2011) The Hypothalamus. In: Melmed S (ed): The Pituitary, Third Ed, Amsterdam, Academic Press, Elsevier, pp 303-341
23. Bruch H (1939) The Fröhlich syndrome. Report of the original case. **Am J Dis Child** **58**:1282-9
24. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM (1998) J **Neurosurg** **89** (4): 547-551
25. Cairns H (1952) Disturbances of consciousness with lesions of the brain-stem and diencephalon. **Brain** **75**:109-146.
26. Camus J, Roussy G (1913a) Hypophysectomie et polyurie expérimentales. **C R Sceances Soc Biol Fil** **75**: 483-486
27. Camus J, Roussy G (1913b) Polyurie expérimentale par lésions de la base du cerveau. La polyurie dite hypophysaire. **C R Sceances Soc Biol Fil** **75**: 628-633
28. Camus J, Roussy G (1922) Les syndromes hypophysaires Anatomie et Physiologie Pathologiques. **Rev Neurol** **38**: 622-637
29. Cancellato R, Tounian A, Poitou C, Clément K (2004) Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. **Diabetes Metab** **30**: 215-227
30. Carmel P W (1980) Surgical syndromes of the hypothalamus. **Clinical Neurosurg** **27**: 133-159
31. Castro-Dufourny I, Carrasco R, Prieto R, Barrios L, Pascual JM (2014) The infundíbulo-tuberal syndrome caused by craniopharyngiomas. Clinicopathological evidence from an historical french cohort (1705-1973). **Pituitary** DOI 10.1007/s11102-014-0623-4
32. Caussade G, Laubry C (1909) Sarcome de la glande pituitaire sans acromégalie. **Arch Méd Exp Anat Pathol** **21**: 173-89
33. Cavallo LM, Solari D, Esposito F, Cappabianca P (2012) The endoscopic endonasal approach for the management of craniopharyngiomas involving the third ventricle. **Neurosurg Rev** **36**: 27-37
34. Cestan R, Halberstadt (1903) Epithélioma kystique de l'hypophyse sans hypertrophie du squelette. **Rev Neurol** **9**: 1180-1183

35. Choi SH, Kwon BJ, Na DG, Kim JH, Han MH, Chang KH (2007) Pituitary adenoma, craniopharyngioma, and Rathke cleft cyst involving both intrasellar and suprasellar regions: differentiation using MRI. **Clin Radiol** **62** (5) : 453-462
36. Ciric IS (1987) Regional embryology. In: Apuzzo MLJ (ed) Surgery of the third ventricle. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 167–174
37. Clarke IJ, Campbell R, Smith JT, Prevot V, Wray S (2012) Neuroendocrine control of reproduction. In Fink G, Pfaff DW and Levine JE (Eds): Handbook of Neuroendocrinology. London, Academic Press, Elsevier Inc, pp 197-236
38. Claude H, Lhermitte J (1917) Le syndrome infundibulaire dans un cas de tumeur du troisième ventricule. **Presse Med** **41**: 417-418
39. Claude H, Schoeffler H (1921) Tumeur du troisième ventricule avec compression de l'hypophyse et sans syndrome infundibulaire. **Rev Neurol** **1**: 25-32
40. Claude H, Cuel J (1939-41) Un cas de tumeur d'Erdheim sans symptômes localisateurs. Considérations médico-légales. **Encéphale** **34**: 391-398
41. Clément, K. (1999): Leptin and the genetics of obesity. **Acta paediatr. Suppl.** **428**: 51-7
42. Cohen-Gadol AA, Laws ER, Spencer DD, De Salles AAF (2005) The evolution of Harvey Cushing's surgical approach to pituitary tumors from transsphenoidal to transfrontal. **J Neurosurg** **103**: 372-377
43. Cohen-Gadol AA, Spencer DD (2007): The Legacy of Harvey Cushing. Profiles of patient care. In Cohen-Gadol AA, Spencer DD (Eds), New York, American Association of Neurological Surgeons, Thieme, pp 1-93
44. Collins VP (1942) Effects of destruction of hypothalamus by tumor. **Arch Neurol Psych** **48**: 774-788
45. Cone RD, Low MJ, Elmquist JK, Cameron JL (2004) Neuroendocrinología. In: Williams, Tratado de Endocrinología, Elsevier, Madrid, vol I, pp 91-192
46. Cornil L, Baudot R, Mathieu L (1925) Tumeur du tractus pharyngo-hypophysaire. **Rev Med Est** **53**: 141-147
47. Coste F, Feld M (1947) Craniopharyngiome du 3° ventricule, ablation, guérison. **Rev Neurol** **79**: 449-452
48. Cox, LB (1937) Tumours of the base of the brain : their relation to pathological sleep and other changes in the conscious state. **Med J Aust** **1**: 742-752
49. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF Jr, Davis DH, Shaw EG, Miller GM, et al (1995) Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. **J Neurosurg** **83**: 206-214
50. Crowe SJ, Cushing H, Homans J (1910) Experimental hypophysectomy. **Johns Hopkins Hosp Bull** **21**: 127-169

51. Cushing H (1912) *The Pituitary Body and Its Disorders*. Philadelphia: JB Lippincott, pp 289–291
52. Cushing H (1914) Surgical experiences with pituitary disorders. **JAMA** **63**: 1515-1525
53. Cushing H (1922) Les syndromes hypophysaires au point de vue chirurgical. **Rev Neurol** **38**: 779-808
54. Cushing H (1930) The chiasmal syndrome of primary optic atrophy and bitemporal field defects in adults with normal sella turcica. **Arch Ophthalmol** **3**: 505-551
55. Cushing H (1932a) *Papers relating to the Pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system*. Baltimore, Maryland, Charles C Thomas
56. Cushing H (1932b) *Intracranial Tumors. Notes upon a series of two thousand verified cases with surgical mortality percentages pertaining thereto*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, pp 93–98
57. Dandy WE (1918) Ventriculography following the injection of air into the cerebral ventricles. **Ann Surg** **68**: 5-11.
58. Dandy WE (1933) *Benign Tumors in the Third Ventricle of the Brain: Diagnosis and Treatment*. Springfield, Illinois, USA, Charles C Thomas Publisher
59. Daousi, C (2005) Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. **Am J Med** **118**, **1**: 45-50
60. Davison C (1946), Demuth EL: Disturbances in sleep mechanism: a clinicopathologic study. Lesions at the diencephalic level (hypothalamus). **Arc Neurol Psychiatry** **55**: 111-123
61. De Vile CJ, Grant DB, Hayward RD, Kendall BE, Neville BGR, Stanhope R (1996) Obesity in childhood craniopharyngioma: relation to post-operative hypothalamic damage shown by magnetic resonance imaging. **J Clin Endocrinol** **81**: 2734-2737
62. Decourt J, Bernard-Weil E, Michard JP (1957) Sur le diabète insipide associé à une insuffisance antéhypophysaire. Action de la cortisone sur la soif, la polyurie et l'équilibre hydroélectrolytique. **Ann Endocrinol** **18**: 880-890
63. Dejean Ch, Gros Cl, Boudet Ch (1952) Craniopharyngiome atypique méconnu avec atrophie totale du chiasma et des nerfs optiques. **Rev Otoneuroophthalmol** **24**: 290-293
64. Delay J, Brion S, Derouesné C (1964) Syndrome de Korsakoff et étiologie tumorale. **Rev Neurol** **111**: 97-133
65. Dott NM (1938) Surgical aspects of the hypothalamus. In Clarke WE, Beattie J, Riddoch G, Dott NM (eds): *The Hypothalamus*. Edinburgh, Oliver & Boyd, pp 131–199
66. Dudás B (2013a) *The Human Hypothalamus: Anatomy, Functions and Disorders*. New York, Nova Science Publishers, pp 31-66
67. Dudás B, Merchenthaler I (2013b) Regulation of gonadal function in the human hypothalamus: inputs of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH)- system. En : Dudás

- B : The Human Hypothalamus : Anatomy, functions and disorders, New York, Nova Science Publishers, pp133-171
68. Erdheim J (1904) Über Hypophysengangsgeschwulste und Hirncholesteatome. **Sitzungsber Kais Akad Wissen Math Naturw Klin** **113**: 537–726.
 69. Escamilla RF, Lissner H (1942): Simmonds' disease. **J Clin Endoc Metab** **2**: 65-96
 70. Faltz W (1915): Hypophysial Dystrophy. In: Faltz, W.: The ductless glandular diseases, P. Blakiston's son and Co., Philadelphia pp 282- 327
 71. Flynn FG, Cummings JL, Tomiyasu U (1988) Altered behavior associated with damage to the ventromedial hypothalamus: a distinctive syndrome. **Behaviour Neurol** **1**: 49-58
 72. Fraizer CH (1929) Pituitary Cachexia. **Arch Neurol Psychiatry** **21** : 1-18
 73. Français H, Vernier L (1919) Étude anatomoclinique d'un cas de tumeur du III^e ventricule cérébrale. **Rev Neurol** **1**: 921-925
 74. Fröhlich A (1901) Ein fall von tumor der hypophysis cerebri ohne akromegalie. **Wien Klin Rundschau** **15**: 883-886, 906-908
 75. Fulton JF, Bailey P (1929) Contribution to the study of Tumors in the region of the third ventricle: their diagnosis and relation to pathological sleep. **J Nerv Mental Dis** **69**: 1-25, 145-164, 261-277
 76. Fulton JF, Ranson SW, Frantz AM (eds) (1940a): The hypothalamus and central levels of autonomic function. **Ass Res Nerv Mental Dis vol XX**, Williams and Wilkins Cie, Baltimore
 77. Fulton JF (1946) Harvey Cushing. A Biography. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas
 78. Galezowski X (1860) Tumeurs de la base du crâne donnant lieu à une amaurose, En : Galezowsky X: Étude ophtalmoscopique sur les altérations du nerf optique et sur les maladies cérébrales dont elles dépendent, Paris, L. Leclerc, pp 138-154
 79. Gold RM (1973) Hypothalamic obesity : the myth of the ventromedial nucleus. **Science**, **182** : Nov 2 (4111) : 488-90
 80. Gouriou, Guiraud, Scherrer (1936) Tumeur du 3^e ventricule à troubles mentaux prédominants. **Ann Med Psychol (Paris)** **94**: 842-848
 81. Greenberg MS (2010) Handbook of neurosurgery, New York, Thieme Medical Publishers
 82. Gu Y, Zhang X (2014) Mammillary body angle and craniopharyngiomas. **J neurosurg** **120 (5)**: 1241- 1243
 83. Guinet P, Putelat R, Tomáis M, Descours C, Franchet G (1961) Un cas de craniopharyngiome avec galactorrhée et aménorrhée. **Ann Endocrinol** **22**: 385-389
 84. Haddad SF, VanGilder JC, Menezes AH (1991) Pediatric pituitary tumors. **Neurosurgery** **29 (4)** : 509- 514

85. Haller J, Zelena D (2013) The role of the hypothalamus un psychiatric illness En : Dudás B : The Human Hypothalamus : Anatomy, functions and disorders, New York, Nova Science Publishers, pp 371-417
86. Harrison F (1940) The hypothalamus and sleep. In: Fulton JF, Ranson SW, Frantz AM (eds): The hypothalamus and central levels of autonomic function. **Ass Res Nerv Mental Dis vol XX**, Williams and Wilkins Cie, Baltimore, pp 635-656
87. Hess WR (1954) Diencephalon. Autonomic and Extrapramidal Functions. Monographs in Biology and Medicine vol III. New York, Grune & Stratton
88. Heuer GJ (1920) Surgical experiences with an intracranial approach to chiasmal lesions. **Arch Surgery 1**: 368-381
89. Hirsch O, Hamlin H (1959) Symptomatology and treatment of the hypophyseal duct tumors(Craniopharyngiomas). **Confin Neurol 19**: 153-219
90. Hoffman GE (2013) The hypothalamus and sleep. In Dudás B: The Human Hypothalamus : Anatomy, functions and disorders, Nova Science Publishers, New York, pp343-369
91. Izci Y, Karlidere T, Caliskan U, Akay KM (2003) Diencephalic tumours presenting as psychosis. **Acta Neuropsychiatrica 15**: 97-101
92. Jefferson G, Jackson H (1939) Tumours of the lateral and of the third ventricles. **Proc Roy Soc Med 32**: 1105-1137
93. Jumentié J, Chausseblanche L (1924) Formes cliniques des tumeurs du troisième ventricule. **Presse Med 21**: 225-8
94. Jung TY, Jung S, Choi JE, Moon KS, Kim IY, Kang SS (2009) Adult craniopharyngiomas: surgical results with a special focus on endocrinological outcomes and recurrence according to pituitary stalk preservation. **J Neurosurg 111**: 572-577
95. Kahn EA (1955) Tumors of the sellar region. In Kahn EA, Bassett RC, Schneider RC and Crosby EC (Eds). Correlative Neurosurgery. Springfield: Charles C Thomas. pp 174-181.
96. Kanh EA, Crosby EC (1972) Korsakoff's syndrome associated with surgical lesions involving the mammillary bodies. **Neurology 22**: 117-25
97. Kammerer T, Ebtinger R, Philippides D, Steimle R, Israel L (1955) Épisodes psychotiques, rigidité de décérébration, alteration EEG et troubles métaboliques dans un cas de craniopharyngiome du troisième ventricule. **Cah Psychiatr 10**: 52-81
98. Kapur N, Crewes H, Wise R, Abbott P, Carter M, Milar J, Lang D (1998) Mammillary body damage results in memory impairment but not amnesia. **Neurocase 4**: 509-517
99. Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM (2008) Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. **J. Neurosurg 108**:715–728

100. Killeffer FA, Stern WE (1970) Chronic effects of hypothalamic injury. Report of a case of near total hypothalamic destruction. **Arch Neurol** **22**: 419-429
101. King TT (1979) Removal of intraventricular craniopharyngiomas through the lamina terminalis. **Acta Neurochir (Wien)** **45**: 277-286
102. Klein R (1944) Craniopharyngiome et tumeur du IIIème ventricule. Ablation des deux tumeurs. **Rev Neurol** **76**: 21
103. Kobayashi T, Kageyama N, Yoshida J, Shibuya N, Yonezawa T (1981) Pathological and clinical basis of the indications for treatment of craniopharyngiomas. **Neurol Med Chir (Tokyo)** **21**: 39-47
104. Komotar RJ, Starke RM, Raper DMS, Anand VK, Schwartz TH (2012) Endoscopic endonasal compared with microscopic transsphenoidal and open transcranial resection of craniopharyngiomas. *World Neurosurg.* 77:329-341
105. Konovalov AN (1981) Operative management of craniopharyngioma. **Adv Tech Stand Neurosurg** **8**: 281-318
106. Konovalov AN (1998) Technique and strategies of direct surgical management of craniopharyngiomas. In: Apuzzo MLJ (ed) *Surgery of the third ventricle*, 2nd edn. Williams and Wilkins, Baltimore, pp 1133-1142
107. Kreir F, Swaab DF (2010) History of neuroendocrinology: "The spring of primitive existence". In Finger S, Boller F, Tyler KL (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, vol 93, Amsterdam, Elsevier BV, pp 335-360
108. Kubota, T., Yamamoto, S., Kohno, H., Ito, H., Hayashi, M (1980) Operative procedures of craniopharyngiomas estimated by autopsy findings. **Neurol Med Chir (Tokyo)** **20**: 341-354
109. Laine M E (1949) Exérèse d'un craniopharyngiome à développement postérieur par voie transventriculaire à la faveur de l'ouverture de l'espace perforé postérieur. **Rev Neurol** **81**: 391-395
110. Launay C, Ribadeau-Dumas C, Maillard, Chadoutaud (1946) La forme cachectisante du craniopharyngiome. **Arch Fr Pediatr** **3**: 381-384
111. Launois PE, Cleret M (1910) Le syndrome hyophysaire adiposo-génital. **Gaz Hop Civ Mil** **83**: 57-64, 83-86
112. Le Gros Clark WE, Beattie J, Riddoch G, Dott NM (1938) *The Hypothalamus. Morphological, Functional, Clinical and Surgical Aspects.* Edinburgh, Oliver and Boyd
113. Lebert, H (1851) Cancer et affections confondues avec le cancer dans les centres nerveux. In : Lebert H : *Traité pratique des maladies cancéreuses et des affections curables confondues avec le cancer*, Paris, J.B. Baillière, pp 738-839
114. Lee M, Korner J (2009): Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. **Pituitary** **12**: 87-95

115. Lemaire JJ, Nezzar H, Sakka L, Boirie Y, Fontaine D, Coste A et al (2013) Maps of adult human hypothalamus. **Surg Neurol Int 4 (Suppl 3):** S156-163
116. Lereboullet P, Mouzon J, Cathala J (1921) Infantilisme dit hypophysaire par tumeur du troisième ventricule. Intégrité de l'hypophyse. **Rev Neurol 2:** 154-159
117. Lim AS, Ellison BA, Wang JL, Yu L, Schneider JA, Buchman AS, Bennett DA, Saper CB (2014) Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. **Brain 137 :** 2847-2861
118. Long DM, Chou SN (1973) Transcallosal removal of craniopharyngiomas within the third ventricle. **J Neurosurg 39:**563–567
119. Lusting RH (2011) Hypothalamic obesity after craniopharyngioma : mechanisms, diagnosis and treatment. **Front Endocrinol 2:** 60
120. Mackenzie W (1844) Amaurose par hypertrophie de la glande pituitaire. In : Mackenzie, W: Traité pratique que des maladies des yeux, B. Dusillon, pp. 696-697
121. Malamud N (1967) Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. **Arch Neurol 17:**113-123
122. Manceaux A, Sutter J, Susini R (1941) Craniopharyngiome - Considérations anatomiques et cliniques. **Alger Med 146:** 80-86
123. Marie P, Marinesco G (1891) Sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie. **Arch Méd Exp Anat Pathol 3 :** 539-564
124. Marinesco G, Draganesco S, Sager O, Kreindler A (1920): Recherches anatomo-cliniques sur la localisation de la fonction du sommeil. **Rev Neurol 2, 5 :** 481-487
125. Maspes PE, Cassinari V, Bernasconi V (1962) Craniopharyngiomes à physionomie anatomo-clinique inhabituelle. **Neurochirurgie 8:** 315-23
126. Medvey, VC (1982) A history of endocrinology, Falcoun House, Lancaster, England
127. Melmed S, Kleinberg DL (2004) Adenohipófisis. In: Williams, Tratado de Endocrinología, Elsevier, Madrid, vol I, pp 193-306
128. Michel M (1860) Pathology of the pituitary body. **Charleston Med J Rev 15:**145–175
129. Morgane PJ (1979) Historical and modern concept of hypothalamic organization and functions. In: Morgane PJ, Parksepp J (eds): Handbook of the hypothalamus, vol 1, Anatomy of the hypothalamus. New York, Marcel Dekker, pp 1-57
130. Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW (2014) Neurobiology of food intake in health and disease. **Nat Rev Neurosci 15:** 367-378
131. Mott FW, Barratt JOW (1899) Three cases of tumor of the third ventricle. **Arch Neurol of Claybure Assylum 1:**417–39
132. Northfield DWC (1957) Rathke-Pouch tumours. **Brain 80:** 293-312
133. Northfield DWC (1973) The Surgery of the Central Nervous System. Blackwell Scientific Publications, London. 280-330

134. Obregia A, Dimolesco A, Constantinesco S (1932) Syndrome infundíbulo-tubérien avec troubles mentaux complexes par tumeur suprasellaire du troisième ventricule. **Encéphale** **27**: 93-106
135. Onanoff J (1892) Sur un cas d'épithélioma (étude histologique). Thèse, Faculté de médecine, Paris, Ollier- Henry.
136. Osborn AG, Preece MT (2006) Intracranial cyst: radiologic- pathologic correlation and imaging approach. **Radiology** **239 (3)**: 650-664
137. Orzechowski C, Mitkus W (1925) De la forme parkinsonienne des tumeurs de la région infundíbulo-hypophysaire. **Rev Neurol** **32**: 1-17
138. Ott I (1891) The function of the tuber cinereum. **J Nerv Mental Dis** **18**: 431-2
139. Ottenberg R (1910) Froehlich's syndrome un cases of pituitary tumor. **NY Med J** **92**: 1220-1227
140. Page RB (1995) Anatomy and physiology of the adenohypophysis. In Rengachary SS, Wilkins RH (Eds): Neurosurgery, McGraw-Hill Professional Publishing, pp 1221-1234
141. Palmai G, Taylor DC, Falconer M A (1967) A case of craniopharyngioma presenting as Korsakov's syndrome. **Brit J Psychiat** **113**: 619-23
142. Pan J, Qi S, Lu Y, Fan J, Zhang X, Zhou J, Pen J (2011) Intraventricular craniopharyngioma: morphological analysis and outcome evaluation of 17 cases. **Acta Neurochir (Wien)** **153**:773-784
143. Pascual JM, González-Llanos F, Barrios L, Roda JM (2004) Intraventricular craniopharyngiomas: topographical classification and surgical selection based on an extensive overview. **Acta Neurochir (Wien)** **146**:785-802
144. Pascual JM, Carrasco R, Prieto R, Gonzalez-Llanos F, Alvarez F, Roda JM (2008) Craniopharyngiomas classification. **J Neurosurg** **109**: 1180-1183
145. Pascual JM, Prieto R, Navas M, Carrasco R (2010) Conquest of third ventricle craniopharyngiomas. **J Neurosurg** **112**:1156-1161
146. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R (2011) Infundíbulo-tuberal or not strictly intraventricular craniopharyngioma: evidence for a major topographical category. **Acta Neurochir (Wien)** **153**: 2403-2425
147. Pascual JM, Prieto R, Castro-Dufourny I, Gil-Simoes R, Carrasco R (2012) Classification systems of adult craniopharyngiomas: the need for an accurate definition of the hypothalamus - tumor relationships. **Arch Med Res** **43**: 588-90 (Letter)
148. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, Barrios L (2013a) Displacement of mammillary bodies by craniopharyngiomas involving the third ventricle: surgical-MRI correlations and use in topographical diagnosis. **J Neurosurg** **119** : 381-405

149. Pascual JM, Prieto R, Castro-Dufourny I, Gil-Simoes R, Carrasco R (2013b) Hypothalamus-referenced classification for craniopharyngiomas: evidence provided by the endoscopic endonasal approach, **Neurosurg Rev** **36**: 337-40
150. Pascual JM, Prieto R, Castro-Dufourny I, Gil-Simoes R, Carrasco R (2013c) craniopharyngioma of the third ventricle: topographical concepts of surgical interest. **B J Neurosurg** **27(2)**: 268-269
151. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, Barrios L (2013d) Craniopharyngiomas and the hypothalamus. Letter Response. **J Neurosurg** **119** : 1650-53
152. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, Castro-Dufourny I, Stauss S, Gil-Simoes R, Barrios L (2014a) The 2013 Sixto Obrador Award. A triple-axis topographical model for surgical planning of craniopharyngiomas. Part I: Historical review of the topographic diagnosis and classification schemes of craniopharyngiomas. **Neurocirugia (Astur)** **25**: 154-169
153. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, Castro-Dufourny I, Stauss S, Gil-Simoes R, Barrios L (2014b) The 2013 Sixto Obrador Award. A triple-axis topographical model for surgical planning of craniopharyngiomas. Part II: Anatomical and neuroradiological evidence to define triple-axis topography and its usefulness in predicting individual surgical risk. **Neurocirugia (Astur)** **25**: 211-239
154. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, Castro-Dufourny I, Barrios L (2014c) Development of intracranial approaches for craniopharyngiomas: an analysis of the first 160 historical procedures; **Neurosurg. Focus** **36(4)**: E13
155. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, Castro-Dufourny I, Barrios L (2014d) Craniopharyngioma adherence to the hypothalamus. Letter to the Editor. **Neurosurg Focus** **37 (2)**: 1-9
156. Pascual JM, Prieto R, Mazzaello P (Feb 22, 2015) Sir Victor Horsley: pioneer craniopharyngiomas surgeon. **J Neurosurg**
157. Pecker J, Ferrand B, Javalet A (1966) Tumeurs du troisième ventricule. **Neurochirurgie** **12** : 7-136
158. Pertuiset B, Janny P, Allègre G, Olivier L (1962) Craniopharyngiomes simulant une tumeur antérieure du 3 ventricule. **Presse Med** **70**: 1846-1848
159. Pertuiset B (1975) Craniopharyngiomas. In Vinken PJ, Bruin GW (eds): Handbook of Clinical Neurology, Vol 19, Part II: Tumors of the Brain and Skull. Amsterdam, North Holland, pp 531-572
160. Philippon J (1997) Histoire de la neurochirurgie à la Pitié Salpêtrière. **Hist Sci Méd** **31**: 173-179
161. Prieto R, Pascual JM (2012) Accurate craniopharyngioma topography for patient outcome involvement. **World Neurosurg** **82**: e555-59 (Letter)

162. Prieto, R, Pascual JM (2013): Craniopharyngiomas with a mixed histological pattern: the missing link to the intriguing pathogenesis of adamantinomatous and squamous-papillary varieties? **Neuropathology** **33**: 682-686
163. Puech P, Bissery, Brun (1934) Contribution à l'étude des craniopharyngiomes : perturbations morphologiques, génitales, psychiques (syndromes dissociés). **Rev Neurol** **41**: 385-394
164. Puget S, Garnett M, Wray A, Grill J, Habrand JL, Bodaert N, Zerah M, Bezerra M, Renier D, Pierre-Kahn A, Sainte-Rose C (2007) Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. **J Neurosurg** **106** (1 Suppl): 3-12
165. Qi S, Lu Y, Pan J, Zhang X, Long H, Fan J (2011) Anatomic relations of the arachnoidea around the pituitary stalk: relevance for surgical removal of craniopharyngiomas. **Acta Neurochir (Wien)** **153**:785-96
166. Ramón y Cajal S (2002) Texture of the Nervous System of Man and the Vertebrates. Vol III. An annotated and edited translation of the original Spanish text with the additions of the French version by Pedro Pasik and Tauba Pasik. Wien, Springer-Verlag, pp 138-149
167. Ranson SW (1939) Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. **Arch Neurol Psychiatry** **41**: 1-23
168. Rathke H (1838) Ueber die entstehung der glandula pituitaria. **Arch f Anat Physiol Wissensch Med** **5** :482-7
169. Rayer P (1823) Observations sur les maladies de l'appendice sus-sphénoïdal (glande pituitaire) du cerveau. **Arch Gen Med** **2**: 350-367
170. Reeves AG, Plum F (1969) Hyperphagia, rage and dementia accompanying a ventromedial hypothalamic neoplasm. **Arch. Neurol** **20**: 616-624
171. Rennert J, Doerfler A (2007) Imaging of sellar and parasellar lesions. **Clin Neurol Neurosurg** **109** (2): 111-124
172. Riddoch G (1936a): Progressive dementia, without headache or changes in the optic discs, due to tumours of the third ventricle. **Brain** **59**: 225-233
173. Riddoch G (1936b): Clinical aspects of hypothalamic derangement, in: Gros Clark, W.E.; Beattie, J.; Riddoch, G.; Dott, N.M. (eds): The hypothalamus, Oliver and Boyd, Edinburg, 101-130
174. Riese W (1950) Craniopharyngiome chez une femme âgée de 57 ans. Hallucinations visuelles et auditives. Deuxième note sur la genèse des hallucinations survenant chez les malades atteints de lésions cérébrales. **Rev Neurol** **82**: 137-139
175. Riser M, Lazhortes G, Gleizes L, Garrigues P (1956) Névrite optique d'abord rétrobulbaire et craniopharyngiome. **Rev Otoneuroophthalmol** **28**: 289-292

176. Rodríguez EM, Blázquez JL, Guerra M (2010) The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus: The former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid. **Peptides** **31**: 757-776
177. Rougerie J, Fardeau M (1962) Les Craniopharyngiomes. Paris, Masson et Cie éditeurs
178. Rouquier A, Hoerner G (1931) Tumeur kystique du 3° ventricule développée aux dépens des vestiges embryonnaires de la poche de Rathke. Réaction méningée aseptique primitive transitoire. Étude anatomoclinique. **Rev Neurol** **38**: 649-657
179. Rullier (1823) Assemblée générale du 7 octobre. **Arch Gen Med** **3**: 302
180. Rushing EJ, Giangaspero F, Paulus W, Burger PC (2007) Craniopharyngioma. In Louis, DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (4th Ed). Lyon, International Agency for Research of Cancer, pp 238-240
181. Saint Rose C, Puget S, Wray A, Zerah M, Grill J, Brauner R, Boddaert N, Pierre-Khan A (2005) Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. **Childs Nerv Syst** **21**: 691-695
182. Sainton P, Péron N (1923) Épithélioma du lobe antérieur de l'hypophyse à symptomatologie cérébrale sans réactions hypophysaires. **Rev Neurol** **30**: 277-283
183. Salmon A (1917) Le syndrome infundibulaire dans un cas de tumeur du troisième ventricule. **Presse Med** **56**: 578-579
184. Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Aguzzi A, Valavanis A (1997) MR Differentiation of adamantinomatous and squamous-papillary craniopharyngiomas. **AJNR** **18**: 77-87
185. Schloffer H (1907) Weiterer bericht über den fall von operiertem hypophysentumor. **Wien Klin Wochenschr** **20**: 621-624
186. Senchaudhuri P, Mehta CR, Patel NR (1995) Estimating exact p values by the method of control variates, or Monte Carlo rescue. **JASA** **90**: 640-648
187. Sivadon P, Ajurriaguerra I, Baranda R (1957) Syndrome korsakowien d'étiologie tumorale par compression du troisième ventricule. **Ann Med Psychol (Paris)** 484-486
188. Smith PE (1927) The disabilities caused by hypophysectomy and their repair. The tuberal (hypothalamic) syndrome in the rat. **JAMA** **88**: 158-161
189. Soca F (1900) Sur un cas de sommeil prolongé pendant sept mois par tumeur de l'hypophyse. **Nouv Iconogr Salpêtrière** **2**: 101-115
190. Souques A, Baruk H, Bertrand I (1926) Tumeur de l'infudibulum avec léthargie isolée. **Rev Neurol** **1**: 532-540
191. Steno J (1985) Microsurgical topography of craniopharyngiomas. **Acta Neurochir (Suppl)** **35**: 94-100

192. Steno J, Maláček M, Bízik I (2004) Tumor-third ventricular relationships in supradiaphragmatic craniopharyngiomas: correlation on morphological, magnetic resonance imaging, and operative findings. **Neurosurgery** **54**: 1051–1060
193. Steno J, Bízik I, Steno A, Matejčík V (2013) Craniopharyngioma and the hypothalamus. **J Neurosurg** **119** (6): 1646-1650
194. Summers VK (1947): The diagnosis and treatment of Simmonds' disease. **Postgrad Med J** **23**: 441-3
195. Swaab D (2004) The Human Hypothalamus. Basic and Clinical Aspects. In Handbook of Clinical Neurology, vol 79 part 1 (3rd series, vol 1), Amsterdam, Elsevier pp 239-284
196. Sweet WH (1976) Radical surgical treatment of craniopharyngioma. **Clin Neurosurg** **23**:52–79
197. Sweet WH (1988) Craniopharyngiomas, with a note on Rathke's cleft or epithelial cyst and on suprasellar cysts. In Schmidek HH, Sweet WH (eds): Operative Neurosurgical Techniques, Indications, Methods and Results, ed 2. New York, Grune & Stratton, pp 349–379
198. Sweet WH (1994) History of surgery for craniopharyngiomas. **Pediatr Neurosurg** **21**: 23-28
199. Tanaka Y, Miyazawa Y, Akaoka F, Yamada T (1997) Amnesia following damage to the mammillary bodies. **Neurology** **48**: 160-165
200. Tardieu A (1866) Tumeur de la base du cerveau. **Bull Soc Anat Paris** **9**: 195-197
201. Testut L, Latarjet A (1964): Tratado de Anatomía Humana. Novena edición, revisada, corregida y aumentada por M. Latarjet. Vol 2: Angiología-Sistema Nervioso Central. pp 909-911 Salvat Editores, S.A., Barcelona
202. Thiébaud F, Philippodès D, Matavuli N, Helle J (1956) Syndrome chiasmatique par craniopharyngiome. A propos de deux cas. **Rev Otoneuroophthalmol** **28**: 104-105
203. Thirion E (1835) Observation. **Bull Acad R Med Belg** **5**: 297-299
204. Thomas A, Jumentié J, Chausseblanche L (1923) Léthargie intermittente traduisant l'existence d'une tumeur du troisième ventricule. Observation anatomoclinique. **Rev Neurol** **2**: 67-73
205. Van Bogaert L, Nyssen R (1924) Tumeur de la region hypophysaire avec syndrome parkinsonien. **Encéphale** **19**: 547
206. Van Bogaert L, Nyssen R, Ley RA (1927) Tumeur du troisième ventricule avec syndrome parkinsonien et thalamique ; troubles de la glycorégulation ; étude anatomique. **J Neurol Psychiatr** **10**: 779-787
207. Van Den Bergh R, Brucher JM (1970) L'abord transventriculaire dans les craniopharyngiomes du troisième ventricule. Aspects neuro-chirurgicaux et neuropathologiques. **Neurochirurgie** **16**:51–65.

208. Vann SD, Aggleton JP (2004) The mammillary bodies: two memory systems in one? **Nat Rev Neurosci** **5**: 35-44
209. Vicq D'Azyr F (1808) Encyclopédie méthodique ou par ordre de matières: Médecine, vol 8, Paris, Agasse, page 178
210. Vieussens R (1705) Novum Vasorum Corporis Humani Systema. Amstelodami, Apud Paulum Marret
211. Vincent C, David M (1929) Trois cas de tumeurs de la poche de cranio-pharyngée (Poche de Rathke). **Rev Neurol** **36**: 208-209
212. Vincent C, Puech P, David M (1931) Sur deux cas de tumeur de la région hypophysaire. Traitement chirurgical. Guérison. **Rev Neurol** **38**: 288-306
213. Vincent C, Thiébaud F (1941) Diagnostic des craniopharyngiomes. **Paris Med** **40**: 191-200
214. Violon A, Brihaye J, Crahay J, Jancu H (1973) Les troubles mentaux au cours des tumeurs du troisième ventricule. **Neurochirurgie** **19**: 317-320
215. Von Eiselsberg AF (1910) Operations upon the hypophysis. **Ann Surg** **52**:1-14
216. Von Mihalkovics V (1875) Wirbelsaite und Hirnanhang. **Arch f Mikr Anat** **11**: 389-441
217. Wakai S, Sato A, Nagai M (1995) Expanding intracerebral hematoma from pituitary adenoma: case report. **Neurosurgery** **37** (4): 807-808
218. Wang KC, Hong SH, Kim SK, Cho BK (2005) Origin of craniopharyngiomas: implication on the growth pattern. **Childs Nerv Syst** **21** (8-9): 628-634
219. Weisenburg TH (1911) Tumours of the third ventricle with the establishment of a symptom-complex. **Brain** **33**: 236-260
220. Wertheimer P, Corradi M (1957) Les craniopharyngiomes après 40 ans. Étude anatomoclinique et resultants opératoires. **Neurochirurgie** **3**: 3-21
221. White J, Cobb S (1955) Psychological changes associated with giant pituitary neoplasms. **Arch Neurol Psychiat** **74**: 383-97
222. Williams M, Pennybacker J (1954) Memory disturbances in the third ventricle tumours. **J Neurol Neurosurg Psychiat** **17**: 115-23
223. Worster-Drought C, Carnegie Dickson WE, Crowhurst Archer BW (1927) Dyspituitarism of the Lorain type, associated with a pituitary cyst arising from Rathke's cleft and secondary lesions in the hypothalamic region and ventricles. **Brain** **50** (3-4): 704-718
224. Yarde WL, Kepes JJ, O'Boynick P (1995) Craniopharyngioma presenting as Korsakoff psychosis. **Kansas Med** **96**: 22-23
225. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P. (1990) Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. **J Neurosurg** **73**(1): 3-11.
226. Yasargil MG (1996) Craniopharyngioma. In: Yasargil MG (ed), Microneurosurgery, vol IV-B: microneurosurgery of CNS tumors. New York, Georg Thieme Verlag, pp 205-223

227. Young JK (2012) Hunger, thirst, sex and sleep: how the brain controls our passions. Maryland, US, Rowman & Littlefield Publishers, Inc
228. Young JK, Polston EK (2013) Specialized features of the Arcuate Nucleus of the hypothalamus. In: Dudás B: The Human Hypothalamus: Anatomy, Functions and Disorders. New York, Nova Science Publishers, pp 31-66
229. Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER (2010) Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. **Neurosurg Focus** 28: E4

Anexos



Joseph Jules François Félix Babinski

(Józef Franciszek Feliks Babiński)

(París, 1857 - París 1932).

“Le Docteur constructif”.

Hijo de un ingeniero polaco que emigró de Varsovia a París en 1848 debido a las represalias rusas en Polonia, estudia en la escuela polaca de Batignolles en París, y posteriormente en la Universidad de París. Es médico interno al servicio de **Cornil** en el Hôtel-Dieu (1879) y jefe de la clínica de **Charcot** en la Salpêtrière (1884). Se doctora en 1885 con una tesis sobre la esclerosis en placas (*La Sclérose en plaques*). Aunque a partir de 1886 es médico en diversos hospitales, su carrera se desarrolló en la Pitié, que se convertiría en centro de *la nueva neurología*, donde es nombrado jefe del servicio de Neurología en 1895.



Jean-Martin Charcot (1825 - 1893) durante una lección con una paciente histérica, en el Hôpital de la Salpêtrière, y Joseph Babinski sosteniéndola

En sus investigaciones se ocupa fundamentalmente del *estudio de las enfermedades del sistema nervioso* (cerebro, cerebelo y médula espinal), que en la época son conocidas con el nombre común de "*histeria*".

En 1896 en una reunión de la *Société de Biologie*, Babinski presenta las primeras 26 líneas de su trabajo titulado «*fenómeno de los dedos del pie*» por primera vez, en el que explica la base del *reflejo de Babinski*.

Es también uno de los *iniciadores de la neurocirugía* (particularmente en el terreno de los tumores de la médula espinal). En 1922 localiza el primer tumor espinal que fue extirpado en Francia. Se ayudó de la electroterapia y también de la radioterapia y de la oftalmología. Impulsa a **Clovis Vincent** y **T. de Martel** a profundizar en la neurocirugía. Durante la Primera Guerra Mundial, sirve en el liceo Buffon en la curación de daños en el sistema nervioso, y tiene importante responsabilidad en cuestiones médico-militares.

Es profesor de neurología en la Universidad de París.

Babinski es uno de los fundadores de la Sociedad de neurología de París, junto con **Brissaud, Pierre Marie, Dejerine, Souques** y otros. A parte de su contribución al desarrollo de la neurología y neurocirugía en Francia, Babinski también marcó la evolución de la *psiquiatría y de la neuropsicología*.

Los últimos años de su vida padece de enfermedad de Parkinson, pero vivió lo suficiente para ver sus logros en la neurología francesa internacionalmente reconocida. Es honrado por la sociedad neurológica americana y varias sociedades extranjeras.

Poco antes de morir afirma que su mayor contribución a la medicina no había sido el reflejo que lleva su nombre, sino el haber abierto el camino a **Thierry de Martel y Clovis Vincent**, fundadores de la neurocirugía francesa.



Joseph Jumentié

(1881 (Étampes) - 1928 (id))

Neurólogo y anatomopatólogo, recibe el título de Interno de los Hospitales, en la salpêtrière, en 1906. Sus maestros fueron principalmente **Babinski** y **Dejerine**.

Durante la primera Guerra Mundial, sirve de asistente a **Grasset** en el *Centre Neurologique* de Montpellier. Posteriormente trabaja bajo las órdenes de **André-Thomas**, en el *Hôpital Saint Joseph*, y es nombrado director de la *Fondation Déjerine*.

Muere prematuramente pero deja, entre 1910 y 1928 más de cien publicaciones, la mayoría en *Revue Neurologique*.



Jean Jacques Lhermitte

(1877 (Mont-Saint-Père)-1959 (París))

Su padre era un famoso artista pintor, Léon Lhermitte. Él realizó sus estudios primarios en St. Étienne y el bachillerato en Meaux. Estudia medicina en París, bajo las enseñanzas de **Georges Hayem**, **Pierre Marie** y **Fulgence Raynaud**. Se doctora en 1907 con el trabajo *Étude sur les paraplégies des vieillards*. Un año después ya es jefe clínico adjunto en la Clínica de enfermedades del sistema nervioso. También lo es de su laboratorio hasta 1911. De ahí pasa a dirigir el Laboratorio de la Salpêtrière. Entre 1914 y 1919 también da clases sobre las lesiones del sistema nervioso central y periférico con **Gustave Roussy**. Después pasa a ser preparador de anatomía patológica de la Facultad de medicina y médico jefe del Hospicio P. Brousse en Villejuif.

Durante la Primera guerra mundial las circunstancias le permiten estudiar las lesiones medulares y transtornos neuropsiquiátricos ya que es médico de campo y después oficial en un centro de neurología de Bourges, que dirige **Henri Claude**. En 1923 logra una plaza de profesor agregado en la Cátedra de Clínica de las enfermedades mentales y el encéfalo donde es titular este último. Finalmente es nombrado profesor honorario de neuropsiquiatría.

Se le considera como uno de los fundadores de la neuropsicología moderna junto con discípulos como el español **Julián Ajuriaguerra** y **Henry Hécaen**.

Habla a la perfección el inglés y el alemán y lee el italiano, el español y el portugués, lo que pone a su disposición una gran cantidad de obras científicas a nivel mundial. Hombre culto, en parte por su infancia rodeada de artistas, en parte por su pasión por la lectura, es también un gran orador. Su obra consta de 16 libros y más de 800 artículos.



Gustave Roussy

(1874 (Vevey - Suiza) - 1948 (París))

Neurólogo, neuropatólogo y oncólogo de origen suizo, nacionalizado francés. De una familia de calvinistas exiliados, es el nieto del molinero **Pierre Samuel Roussy**, cofundador de Nestlé. Pero su hermano será el encargado de la empresa familiar.

Él realiza sus estudios de medicina en Ginebra en 1895, prosiguiendolos en la facultad de Medicina de París, siendo brillante y alcanzando el internado en 1901. Es discípulo de **Dejerine** con él que realiza su tesis. En 1906, juntos describen un síndrome talámico, hoy conocido como **síndrome Dejerine-Roussy**.

De allí da el salto a la anatomía patológica, publicando con **Lhermitte** en 1914 un tratado sobre las técnicas histopatológicas del sistema nervioso central. Es pionero en la experimentación sobre el hipotálamo, junto con **Jean Camus**.

Durante la Primera Guerra Mundial es jefe de servicio de neurología en Besançon, donde publica numerosos artículos sobre las consecuencias psiquiátricas de la guerra (entrando en conflicto con **Clovis Vincent** sobre el manejo de los *histéricos*) y las secuelas de las lesiones medulares.

Siendo ya un reputado neuroendocrinólogo, en los años 1920 crea el primer centro oncológico en París, el *Centre anticancéreux de la banlieue parisienne*, siendo un pionero en ese campo.

En 1926 se convierte en catedrático de anatomía patológica de la Facultad de Medicina de París. Tras esta promoción, consigue los fondos necesarios para convertir el *Centre de banlieue* en l'*Institut national du cancer*, inaugurado en 1934.

Publica en 1933 un tratado de anatomía patológica de gran aceptación entre los estudiantes y en 1946 el *Traité de Neuroendocrinologie*.

Crea también un laboratorio experimental oncológico donde trabaja con la radiobióloga **Simone Laborde**, colaboradora de **Pierre y Marie Curie**.

Su brillante carrera se ve reconocida con el título de *Doyen de la Faculté de Médecine* en 1933 y haber sido el único médico nombrado rector de l'*Académie de París* en 1937.



Lucien Cornil

(1888 Vichy - 1952)

Rompiendo con la tradición familiar de terratenientes, cultivadores de vides, se desplaza a París para estudiar medicina. Allí descubre la ciudad y se apasiona no sólo por su carrera sino también del ambiente de poetas, autores, escritores...

En 1911 su salud precaria le imposibilita para realizar un internado. Le proponen entonces opositar para una plaza en un nuevo hospicio, el de Paul-Brousse. Allí conocerá a Roussy y Lhermitte.

El 1914 con gran esfuerzo, consigue ser aceptado como soldado a pesar de su salud. Tras la guerra de 1914-1918, durante la cual su brillante conducta le hicieron merecedor de la Croix de guerre, Lucien Cornil vuelve al lado de Roussy, esta vez en Besançon. La influencia de sus dos maestros fue decisiva para el desarrollo de su vida científica. Su tesis de Anatomía Patológica sobre la conmoción medular marca las dos vertientes de su orientación profesional: la Anatomía Patológica y la Neurología.

En 1923, es nombrado profesor de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Nancy. En 1925, se hace cargo, además, de las clases de Neurología.

En 1930, se crea la Facultad de Medicina de Marseille, donde es nombrado profesor de Anatomía Patológica y, posteriormente, Rector.

A partir de 1937-38 dirige un centro anticanceroso. Catedrático de oncología en 1950. Se ocupa también de las deficiencias de la infancia, siendo el promotor en Francia, de las investigaciones de Biometría humana.



Clovis Julien Désiré Vincent

(1879 (Ingré - Francia) - 1947 (París))

“el mejor neurocirujano del mundo” H. Cushing

Alumno del profesor **Fulgence Raymond**, sucesor de **Charcot**, y de **Achille Souques**, es un gran admirador de **J. Babinski**.

En 1914, ejerce en el frente. Es nombrado jefe médico en el Lycée Descartes, en Tours. Allí es famoso (y polémico) por aplicar un tratamiento de electrochoques en los soldados con traumas cerebrales, por lo que se produce un mediático juicio, tras haber sido agredido por el soldado, Baptiste Deschamps en 1916.

Tras la guerra, obtiene la plaza de profesor de la mano de **Roussy**, tras ser asistente se convierte en jefe del laboratorio de Babinski y finalmente es nombrado jefe de servicio de Neurología en Ivry en 1921. En 1926 pasa a ser jefe de servicio de Neurología de La Pitié.

En 1927, viaja a Boston para encontrarse con **Harvey Cushing** por primera vez. Impresionado por lo que descubre en esas 5 semanas, decide aplicar en la Pitié las técnicas diagnósticas que allí aprende, introduciendo la *ventriculografía*. Pero una vez diagnosticado, el paciente es conducido a la clínica de **T. De Martel** para ser intervenido. Incapaz de seguir siendo un mero espectador, empieza a asistir a **De Martel** como ayudante en las cirugías. Entre los dos introducen la neurocirugía en Francia. Esta alianza dura varios años, pero C. Vincent se impacienta al ver que, a pesar de unos diagnósticos certeros, los resultados quirúrgicos no están a la altura de los americanos. Según dice él mismo, “la mortalidad no disminuiría hasta que operase él mismo”. Con más de 50 años, se convierte en neurocirujano. Rápidamente obtiene mejores resultados. Se dedica en cuerpo y alma a la Neurocirugía adquiriendo el material más moderno, operando en la clínica quirúrgica de la Calle Boileau, haciéndose cargo tanto del diagnóstico, como del tratamiento y seguimiento en planta. Las cosas cambian cuando en 1933 crea el servicio de Neurocirugía, no exento de polémico al no haber pasado Vincent ninguna oposición para ser cirujano.

Vincent es un notable clínico, que llega al diagnóstico usando los conocimientos semiológicos de una rigurosa exploración, al estilo de Babinski, pero es además un cirujano excepcional.

Profesor de Neurocirugía en 1938. Tiene como alumnos a **M. David**, **P. Puech**, **J. Lebeau** y **G. Guiot**.

Durante la segunda Guerra Mundial, rechaza la entrada a su servicio a los pacientes alemanes, acogiendo a los pilotos ingleses y americanos y facilitándoles la huida.



Thierry De Martel

(1876 Maxéville (Francia) – 1940 Paris)

En 1909, De Martel, junto a **Babinski**, presenta ante la Sociedad de Neurología el primer caso francés de resección de un tumor cerebral, treinta años después del primer éxito de W. Mc Even.

Deseoso de mejorar su técnica, De Martel cruza cada semana, durante más de un año, el canal de la Mancha para aprender junto a **Victor Horsley**, en el Queen Square Hospital, aprendizaje que simultanea con su propia actividad como neurocirujano en la Salpêtrière.

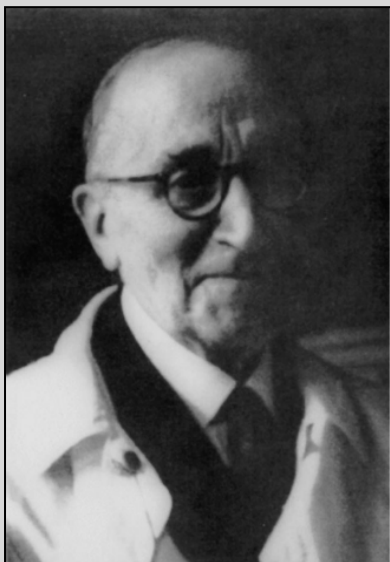
En 1913 presenta ante la Société de Neurologie el balance “18 meses de cirugía nerviosa en el servicio del profesor **P. Marie** en la Salpêtrière”. El mismo año, en Londres, entabla amistad con **H. Cushing** al que visitará en numerosas ocasiones.

Pero no sólo es un ferviente aprendiz sino que es un innovador, inventando un *trépano mecánico automático* y concibiendo la *posición sentada* del paciente así como la *anestesia local*, todos ellos usados durante decenios en la neurocirugía.

Su trabajo conjunto con **Clovis Vincent** abre las puertas y asentó la *neurocirugía en Francia*. Pero tras años de colaboración y amistad, la superioridad técnica de **Vincent**, traducido en unos resultados excelentes, degrada la relación que se termina en 1929.

De Martel sigue con su actividad neuroquirúrgica, que compagina con la cirugía general, en hospitales privados de París, ayudado de **J.M. Guillaume**. Pero su amor propio no consigue reponerse, menos aún tras el nombramiento de C. Vincent (¡un médico!) como jefe de servicio de Neurocirugía de la Pitié.

En 1940 pone fin a sus días. Unos días antes había pedido al embajador de EEUU, W. Bullit, su traslado a otra ciudad (trabajaba en el Hospital Americano), siendo este rechazado. En su carta de suicidio se dirige a él: “le prometí quedarme en París, pero no le he dicho si vivo o muerto. Permaneciendo aquí vivo, es un cheque en blanco el que extiendo a mis adversarios; muerto, es un cheque sin fondos.”



André-Thomas

(Originalmente André Antoine Henri Thomas)

(1867 (París) - 1963 (id))

Fisiólogo y neurólogo francés. El guión entre su nombre y su apellido es una enigmática y personal elección, al igual que el abandono de sus otros dos nombres.

Entra en la *Faculté de Médecine* de París y encuentra su vocación de neurólogo asistiendo en la clínica de **Charcot**, donde el maestro, junto con sus alumnos (**Duchenne, Gilles de la Tourette, Pierre Marie, Joseph Babinski**) presenta y discute sobre los casos. Una vez interno, asiste a **Dejerine** y su asistente y esposa **Augusta Klumpke**. Estudia con sumo interés el cerebelo. Su Tesis (*Le cervelet: étude anatomique, clinique et physiologique*) fue el primer libro publicado sobre el estudio de este órgano, en 1897.

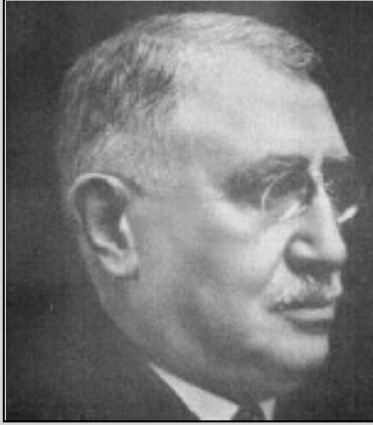
Es nombrado responsable de los laboratorios de neuropatología de **Dejerine**. Defiende la correlación entre la clínica, las lesiones anatómicas y la fisiología del sistema nervioso.

Para sorpresa de todos, André-Thomas no supera la oposición para ser *Médecin des Hôpitaux* en el sistema público de París. Es víctima de la sed de venganza de los alumnos de **Charcot**, liderados por **Pierre Marie**, contra los alumnos de **Déjerine** (este era suizo, su esposa estadounidense y la mayoría de sus alumnos extranjeros; ninguno obtuvo nunca una plaza en el sistema público francés). Sin embargo, 60 años después André-Thomas es nombrado de forma unánime por la Sociedad Francesa de Neurología, “Maestro de los neurólogos de su generación”.

En 1910 **Dejerine** obtiene la cátedra de Neurología (arrebátandosela a **Pierre Marie**), y junto con André-Thomas dirige el servicio de Neurología de la Salpêtrière. En 1913 **Déjerine** enferma y André-Thomas asume sus funciones hasta la muerte de aquel en 1917, tras la cual el puesto lo ocupa **Pierre Marie**.

De 1911 a 1932, dirige los servicios Neurológicos del hospital privado Saint Joseph, donde numerosos neurólogos vienen a aprender, entre los cuales **Guillain, Alajouine** y **Jean Lhermitte**, gran amigo de André-Thomas.

Sigue sus estudios sobre el equilibrio, y con 75 años se inicia en la semiología del recién nacido, publicando con 85 años el primer libro sobre exploración neurológica del recién nacido (1952).



Henri Charles Jules Claude

(1869 (París)- 1946 (id))

Neuropsiquiatra y médico legista. En 1892, inicia su internado, presentando su tesis en 1896. A partir de 1901 ejerce en el Hospital Andral y después en San Antoine.

Durante la primera Guerra Mundial es jefe de los centros psiquiátricos. Adjunto de la cátedra de las enfermedades mentales en la Salpêtrière, es el encargado de las clases de medicina legal en 1918. Catedrático de Psiquiatría desde 1921 hasta 1939, atrae colaboradores de muy distinta orientación, y entre sus alumnos, se encuentran **Jacques Lacan, René Laforgue, Jean Delay, Henri Ey y Henri Baruk**. Por último trabaja en el asilo Sainte Anne.

Sus trabajos se centran, en un primer momento, en la medicina interna, junto a **Bouchard**, dirigiéndose posteriormente hacia la nefrología y, por último, la neurología.

Es el primero en diferenciar la esquizofrenia de la demencia precoz. Introduce en Francia los tratamientos biológicos de Wagner Von Jauregg, Sakel y Méduna. Sostiene el movimiento psicoanalista naciente favoreciendo la creación de una consulta en su servicio.

Director de la revista *Encéphale*. Miembro de la Academia de Medicina.



Ludo Van Bogaert

(1897 Antwerp (Bélgica) - 1989 (id))

“Era el tipo de persona que sólo encuentras una vez en la vida: elemental como el mar, poderoso e ilusorio”

M. Philippart

Hijo y hermano de médicos, de origen belga, deja su país natal bajo la ocupación alemana para realizar sus estudios de medicina en la Universidad de Utrecht (Holanda).

A los 18 años se porta voluntario ante la armada Belga, es herido en dos ocasiones, una de ellas con lesiones espinales.

Tras la guerra estudia en *L'université Libre de Bruxelles*, graduándose en 1922. Pasa un año en París junto a **Pierre Marie** en *La Salpêtrière* y en el hospital de la *Charité* con **Marcel Lebbe**, adquiriendo experiencia en neurología y neuropatología.

A su vuelta a Antwerp, se convierte en el asistente en el Hospital St Elizabeth, y posteriormente en el Hospital Psiquiátrico Stuivenberg. En estos años publica numerosos artículos y es nombrado director del laboratorio patológico y servicios clínicos del recientemente creado *Instituto de Investigación Bunge*. Sus líneas de investigación se centran en particular en las ataxias en particular las hereditarias (lipidosis).

Su personalidad carismática y su carácter afable, le permiten atraer a numerosos colaboradores a los que sabe motivar y entusiasmar, dejando un gran recuerdo entre ellos.

Durante la segunda Guerra Mundial, mantiene amistades tanto con sus colegas franceses como con los alemanes **Hugo Spatz** y **Julius Hallervorden**.

Es el primer presidente de la World Federation of Neurology.

Colecciona pinturas y cerámicas chinas, libros y manuscritos, que a su muerte pasan a formar parte del Museo de Arte de su ciudad natal y La librería Real Albert I de Bruselas.



Bernard Pertuiset

1920 París - 2000

Sus estudios secundarios le llevan a un Colegio Jesuita durante 5 años y un año en un colegio en Inglaterra. En 1937, se gradúa en matemáticas y filosofía. La Segunda Guerra Mundial obliga a su familia a mudarse a Rennes, donde realiza su primer año de Medicina. Vuelve entonces a París para proseguir con sus estudios de Medicina incluyendo el internado. Entra en el ejército como Médico Lugarteniente. Colabora con la armada Americana, en un equipo de cirujanos. Es nombrado "*Chevalier de la Légion d'Honneur*".

Tras la Guerra vuelve a París para acabar su internado. Durante su estancia al seno de la Armada Americana había hecho la elección de la Neurocirugía. Para ello cursa los 4 años de internado en el servicio de Neurología de la Salpêtrière con **T. Alajouanine**. Se doctora en 1949, con su Tesis sobre craneoplastias.

Pasa un año (1949-1950) en el Instituto Neurológico de Montreal investigando sobre neurofisiología, bajo la supervisión de **H. Jasper**. En la misma época, **W. Penfield** le autoriza a analizar los resultados de pacientes operados de epilepsia, participando en un artículo sobre epilepsia bitemporal.

De vuelta en París, se convierte en el asistente de **D. Petit-Dutaillis** en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de la Pitié, donde desarrolla su carrera hasta su jubilación en 1990: *Neurochirurgien des Hopitaux de Paris* (1958), *Professeur Assistant* de **Marcel David** (1961) y finalmente profesor y catedrático en 1969.

Escribe 4 libros sobre epidermoides (1957), topografía cráneo-cerebral (1959), neuromas acústicos (1970) y ruptura de aneurismas saculares (1987). Entre 1949 y 1990 es coautor de 356 artículos abarcando todos los aspectos de la neurocirugía.

Pertuiset ocupa distintos cargos: Presidente de la European Association of Neurosurgical Societies (1975-1979), es uno de los fundadores de Advances and Technical Standards in Neurosurgery; es catedrático del World Federation of Neurosurgical Societies Liaison Committee (1981-1988). Miembro de la Sociedad Americana de Neurocirugía.

Casado en 1948 y con 3 hijos. Desde 1953 colecciona libros y pinturas. Se retira en 1989.

Publicaciones del autor relacionadas

- I. **Castro-Dufourny I**, Carrasco R, Prieto R, Barrios L, Pascual JM: (2014) The infundíbulo-tuberal syndrome caused by craniopharyngiomas. Clinicopathological evidence from an historical french cohort (1705-1973). **Pituitary**. DOI 10.1007/s11102-014-0623-4
- II. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, **Castro-Dufourny I**, Stauss S, Gil-Simoes R, Barrios L (2014) The 2013 Sixto Obrador Award. A triple-axis topographical model for surgical planning of craniopharyngiomas. Part I: Historical review of the topographic diagnosis and classification schemes of craniopharyngiomas. **Neurocirugia (Astur)** 25: 154-169
- III. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, **Castro-Dufourny I**, Stauss S, Gil-Simoes R, Barrios L (2014) The 2013 Sixto Obrador Award. A triple-axis topographical model for surgical planning of craniopharyngiomas. Part II: Anatomical and neuroradiological evidence to define triple-axis topography and its usefulness in predicting individual surgical risk. **Neurocirugia (Astur)** 25: 211-239
- IV. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, **Castro-Dufourny I**, Barrios L (2014) Development of intracranial approaches for craniopharyngiomas: an analyse of the first 160 historical procedures; **Neurosurg. Focus** 36(4): E13
- V. Pascual JM, Prieto R, Carrasco R, **Castro-Dufourny I**, Barrios L (2014) Craniopharyngioma adherence to the hypothalamus. Letter to the Editor. **Neurosurg Focus** 37 (2): 1-9
- VI. Pascual JM, Prieto R, **Castro-Dufourny I**, Gil-Simoes R, Carrasco R (2013) Hypothalamus-referenced classification for craniopharyngiomas: evidence provided by the endoscopic endonasal approach, **Neurosurg Rev** 36: 337-40
- VII. Pascual JM, Prieto R, **Castro-Dufourny I**, Gil-Simoes R, Carrasco R (2013) craniopharyngioma of the third ventricle: topographical concepts of surgical interest. **B J Neurosurg** 27(2): 268-269
- VIII. Pascual JM, Prieto R, **Castro-Dufourny I**, Gil-Simoes R, Carrasco R (2012) Classification systems of adult craniopharyngiomas: the need for an accurate definition of the hypothalamus - tumor relationships. **Arch Med Res** 43: 588-90 (Letter)

